

Universitätsspital, Zürich
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Direktor Prof. Dr. med. Edouard Battegay

Betreuung der Masterarbeit: Dr. med. Verena Niggemeier

Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Edouard Battegay

**Wie Multimorbidität Dilemmasituationen verursacht.
Qualitative Fallstudie einer Patientin der stationären Inneren Medizin**

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Katja Reiser (Matrikelnummer 09-748-047)

2015

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	5
2. Liste der verwendeten Abkürzungen	7
3. Einleitung.....	8
4. Hintergrund.....	10
4.1. Demographische Entwicklung und Prävalenz der Multimorbidität	10
Demographie	10
Prävalenz.....	11
Pattern der Multimorbidität	12
4.2. Multimorbidität	13
Zeitmangel und limitierte Kompetenzen	13
Polypharmazie	14
Soziale und religiöse Umstände	15
Herausforderungen des Managements	16
5. Material und Methoden	19
5.1. Setting	19
5.2. Fall	19
5.3. Definitionen	19
5.4. Methodik	20
5.5. Ethik	20
6. Fallbericht und Resultate	22
6.1. Fallbeschreibung	22
6.1.1 Eintritt	22
Jetziges Leiden.....	22
Systemanamnese	22
Persönliche Anamnese.....	22
Familienanamnese	22
Sozialanamnese	22

Status bei Eintritt	23
Problemliste	23
EKG bei Eintritt	23
Labor bei Eintritt	25
Beurteilung durch die aufnehmenden Notfallärzte	25
Procedere	25
6.1.2. Verlauf	26
6.2. Drug-Disease-Interactions	27
6.2.1. Identifizierte Konflikte	27
Aufstellung der Drug-Disease-Interactions	28
6.2.2 Zeitliches Auftreten der Dilemmasituationen im Verlauf	28
6.2.3. Die wichtigsten zwei Dilemmasituationen	29
6.2.4. Lösung und Dokumentation der Dilemmasituationen	29
7. Diskussion	31
7.1. Procedere bei NSTEMI nach ESC-Guidelines	31
7.2. Dilemma Antikoagulation versus Makrohämaturie	32
Plättchenaggregationshemmer	32
Antikoagulantien	34
Blutungsrisiko unter Antikoagulation	35
Makrohämaturie als Hinweis auf Blutung	37
Konflikt	38
7.3. Dilemma Koronarangiographie versus Niereninsuffizienz	39
Koronarangiographie	39
Kontrastmittelinduzierte Nephropathie	39
Konflikt	41
8. Schlussfolgerungen	43
9. Abbildungen	44
10. Literaturverzeichnis	45
11. Lebenslauf	48

12. Erklärung.....	49
--------------------	----

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, bei einer einzelnen multimorbiden Patientin retrospektiv auf Grund der Krankengeschichte alle erkennbaren therapeutischen Konflikte (Therapeutic Conflicts) oder Dilemmasituationen zu identifizieren und die zwei wichtigsten Dilemmasituationen auf Grund der medizinischen Literatur im Detail zu diskutieren.

In der Medizin treten bei der Betreuung von multimorbiden Patienten durch Disease-Disease-Interactions (DDI's), Drug-Disease-Interactions und Drug-Drug-Interactions immer wieder Therapeutische Konflikte oder Dilemmasituationen auf. DDI's entstehen durch Interaktionen bzw. Inkompatibilitäten bei Diagnostik, Therapie oder Management. Als DDI wurde eine Inkompatibilität der jeweiligen, evidenz-basierten Vorgehensweisen bei Diagnostik, Therapie oder Management zwischen Einzelerkrankungen bezeichnet.

Zur Veranschaulichung der Problematik von DDI's und damit entstehenden Dilemmasituationen wurde ein typischer und komplexer Fall der stationären Inneren Medizin für die retrospektive Fallstudie ausgesucht. Sämtliche DDI's wurden analysiert und die zwei wichtigsten im Detail in einer PubMed-Literaturanalyse systematisch diskutiert.

Bei dem Fallbeispiel handelt es sich um eine hochbetagte Patientin mit multiplen Diagnosen verschiedener Organsystemen bei welchen viele DDI's und Dilemmasituationen identifiziert werden konnten. Die Hospitalisation erfolgte wegen eines Herzinfarkts. Es kam zu zwei wesentlichen Clustern von Interaktionen. Einerseits die Abwägung der evidenz-basierten Indikation zur oralen Antikoagulation bei Herzinfarkt und Vorhofflimmern gegenüber Kontraindikationen auf Grund des erhöhten Blutungsrisiko bei Makrohämaturie, Hypertonie, einer geplanten Operation und dem hohen Alter. Andererseits musste die Indikation zur Koronarangiographie, also der Verwendung von Kontrastmitteln, gegenüber der potentiellen Verschlechterung der Niereninsuffizienz und dem entsprechend erhöhtem Mortalitätsrisiko des Eingriffs bei hohem Alter abgewogen werden.

Die detailliertere Schilderung der zwei gravierendsten Dilemmata, nämlich Antikoagulation versus Makrohämaturie und Koronarangiographie versus chronische Niereninsuffizienz, zeigt die Schwierigkeit der ärztlichen Entscheidungsfindung im Management von multimorbiden Patienten. Bei dieser Patientin musste einerseits das iatrogen erhöhte Risiko eines Major-Bleeding bei bereits bestehender Blutungsquelle im Urogenitaltrakt gegenüber des Benefits einer Antikoagulation bei Herzinfarkt abgewogen werden. Andererseits muss entschieden werden, ob eine Koronarangiographie bei Herzinfarkt unter Berücksichtigung der verschlechterten Niereninsuffizi-

enz in jedem Fall durchgeführt werden soll, obschon das Risiko einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie beträchtlich ist.

Bei DDI's oder Dilemmasituationen sind keine der zur Verfügung stehenden Optionen für beide Erkrankungen richtig und führen damit zu keinem befriedigenden Ergebnis. Durch die DDI wird die ärztliche Entscheidungsfindung stark erschwert. Die Dilemmata müssen gründlich evaluiert und interdisziplinär abgesprochen werden, damit eine insbesondere für den Patienten zufrieden stellende Lösung des Konflikts und das richtige Prozedere gefunden werden kann. Dabei spielen viele Faktoren mit, sowohl fachliche wie auch organisatorische, patientenorientierte, ethische und emotionale Fragestellungen und Aspekte.

Wie unser Fall anschaulich zeigt, finden sich sogar für häufigste DDI's kaum Studien oder Guidelines, die Internisten beim Management von DDI's und Dilemmasituationen helfen. In Zukunft sollten Multimorbiditätssituationen genauer studiert werden und entsprechend adaptierte Empfehlungen für die Handhabung der häufigsten Cluster von Morbiditäten erstellt werden.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

ACT	Activated Clotting Time
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CIN	Contrast-Induced Nephropathy
CK	Creatin-Kinase
CKD	Chronic Kidney Diseases
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DAPT	Dual Anti-Platelet Therapy
DDI	Disease-Disease Interaction
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ICD-10	International Classification of Disease
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
RCIN	Radiocontrast Induced Nephropathy
UFH	Unfractionated Heparine

3. Einleitung

Ein Dilemma ist definiert als die Zwangslage, in der beide Entscheidungsmöglichkeiten zu gleichermassen unerwünschten Ergebnissen führen (1). In Innerer Medizin sind solche Dilemmasituationen oder Englisch Therapeutic Conflicts alltäglich (2), da vielfach Patienten mit multiplen, gleichzeitig vorhandenen chronischen und akuten Krankheiten zu behandeln sind (2-6).

Der Begriff Multimorbidität beschreibt das Vorkommen von zwei oder mehreren Krankheiten bei einem Patienten (4). Je älter eine Person wird, desto höher ist das Risiko für Multimorbidität (5). Besonders häufig sind dabei chronische Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes Mellitus, Osteoporose, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Arthrose, koronare Herzkrankheit, Niereninsuffizienz und COPD (5-8). Die medizinische Behandlung von multimorbiden Patienten gestaltet sich als Herausforderung für das gesamte Gesundheitswesen, insbesondere aber für die Generalisten wie zum Beispiel Internisten. Denn es fließen viele Faktoren in die ärztliche Entscheidungsfindung ein, die sich oft widersprechen (9). Generalisten müssen trotz Dilemmata wichtige Entscheidungen über Diagnostik, Management und Therapie treffen und dabei auf Komorbiditäten, Allgemeinzustand und individuelle Bedürfnisse des Patienten Rücksicht nehmen.

Bei Mehrfacherkrankten entstehen sehr oft Dilemmasituationen. Während für die eine Erkrankung eine bestimmte Behandlung indiziert ist, kann eine vorhandene Komorbidität genau die Kontraindikation dieser Therapie darstellen. Eine indizierte Therapie kann besonders bei älteren Patienten ein Risiko für das Verursachen neuer Gesundheitsprobleme bergen oder die Exazerbation eines bereits vorhandenen anderen Problems verursachen. Als Beispiel sei ein Patient mit Vorhofflimmern und dazu neu aufgetretener gastrointestinaler Blutung geschildert. Wegen dem Vorhofflimmern mit höherem Risikoscore ist eine Antikoagulation indiziert, wegen der gastrointestinalen Blutung müsste die Antikoagulation abgesetzt werden. Verzichtet man auf die Antikoagulation, hat der Patient ein erhöhtes Risiko für einen embolisch verursachten zerebrovaskulären Insult. Wird die Antikoagulation nicht abgesetzt, steigt das Risiko der gastrointestinalen Blutung in Richtung auf eine lebensbedrohliche nicht kontrollierbare Blutung. Unabhängig davon, ob die Antikoagulation weiter geführt oder abgesetzt wird, sind vital bedrohliche Komplikationen möglich. Dieses Phänomen wird unter dem Begriff Disease-Disease Interaction (DDI) oder dem Unterbegriff Drug-Disease-Interaction zusammengefasst (10). Auch Drug-Drug-Interactions bei Polymedikation, also pharmakokinetische Interaktionen, sind eine Herausforderung in der Behandlung dieser Patientengruppe. Ähnliche Probleme ergeben sich auch bei Diagnostik. Beispielsweise stellt die Gabe von Kontrastmittel bei Verordnung eines Computertomogramms wegen Pneumonie bei einem Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ein Risiko für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz dar. In solchen Situationen kann die ärztliche Entscheidungsfindung schwierig sein. Es muss Nutzen und Risiko der diagnostischen Massnahme gegeneinander abgewogen werden.

Zu DDI's und Therapeutic Conflicts im Rahmen der Multimorbidität gibt es nun erste Studien (2). In einer retrospektiven Studie wurden leichte und schwere Interaktionen, bzw. therapeutische Konflikte quantifiziert. Patienten der Inneren Medizin, die über die Notfallstation des Universitätsspitals Zürich stationär hospitalisiert werden mussten, wurden bezüglich DDI's retrospektiv analysiert. Ca. 90% der Patienten waren multimorbide und bei diesen fanden sich im Durchschnitt 6.6 aktive Diagnosen und insgesamt 239 therapeutische Konflikte. Bei 41% der Patienten fanden sich leichtere therapeutische Konflikte und bei 29% schwerere therapeutischen Konflikte (2).

Die Interaktionen bezüglich Diagnostik und Behandlung bei häufigsten und auch selteneren Erkrankungen sind von grosser Bedeutung für das Wohlergehen der Patienten und deren ganzheitliche Betreuung. Zu den Interaktionen zwischen Erkrankungen kommen noch Einflüsse anderer Faktoren dazu. Zum Beispiel beeinflusst das Setting ebenfalls, welche Erkrankungen berücksichtigt werden. In ausschliesslich auf Akutsituationen ausgerichteten Notfallstationen, die wenig in ein permanentes Case Management eingebunden sind, werden Erkrankungen und deren Interaktionen ausgeblendet werden, die nicht für das akute Management notwendig sind. Auch Persönlichkeitsfaktoren von Patienten und von Ärzten werden die Gewichtung von Risiko-Nutzen Überlegungen im Rahmen von DDI's oder Therapeutic Conflicts wohl wesentlich beeinflussen. Das Einbinden der Patienten in die Entscheidungen (Shared-Decision-Making) und das Sicherstellen deren psychischen Wohlergehens ist zwar ein Gebot der Zeit. Auf Grund fehlender objektiver Daten zu Risiko-Nutzen selbst bei wesentlichen und sehr häufigen DDI's bleiben Ärzten in solchen Gesprächen oft nur spekulative Überlegungen, um Patienten zu beraten. Es herrscht Unsicherheit.

In dieser Masterarbeit werden anhand eines konkreten realen Fallbeispiels aufgelistet, welche Dilemmasituationen der ärztlichen Entscheidungsfindung in der Behandlung einer typischen multimorbiden Patientin auftreten können. Zwei ausgewählte hochproblematische Dilemmata werden im Detail analysiert. Mittels Recherche nach Empfehlungen und Guidelines werden die Fragen bezüglich Abwägung von Risiken und Nutzen der diagnostischen und therapeutischen Massnahmen diskutiert. Auch wird der Frage nachgegangen, ob Guidelines Internisten die Entscheidungen bei häufigen Dilemmasituationen erleichtern und ob es nützliche, den Fall betreffende Studien bezüglich Drug-Disease-Interaktions gibt.

4. Hintergrund

4.1. Demographische Entwicklung und Prävalenz der Multimorbidität

Demographie

In der Schweiz zeigt die demographische Entwicklung einen deutlichen Trend in Richtung Wachstum des Bevölkerungsanteils der über 65-jährigen. Nach aktuellen Angaben des Bundesamts für Statistik betrug der Anteil der über 65-jährigen im Jahr 2011 17.2%. Zwanzig Jahre zuvor im Jahre 1990 war deren Anteil erst 14.6%. 1950 betrug deren Anteil mit 9.6% sogar nur gut die Hälfte. Es ist zu erwarten, dass die Zahl der über 65-Jährigen in Zukunft noch weiter ansteigen wird. Jedoch nicht nur die Anzahl der Menschen im letzten Drittel des Lebens nimmt zu, sondern auch die durchschnittliche Lebenserwartung im Vergleich zu früher. 1980 wurden die Menschen im Durchschnitt 75.8 Jahre alt. 2011 stieg die durchschnittliche Lebenserwartung in der Schweiz auf 82.5 Jahre an (11).

Der demographischen Darstellung des Altersaufbaus der Schweizer Bevölkerung (Abbildung 1) kann entnommen werden, dass bald auch die Generation der Babyboomer in ein Alter kommt, in welchem sie zunehmend von Krankheiten betroffen sein werden. Was dies für das Gesundheitssystem und die Bewältigung der vielen kranken älteren Menschen bedeutet, lässt sich erahnen.

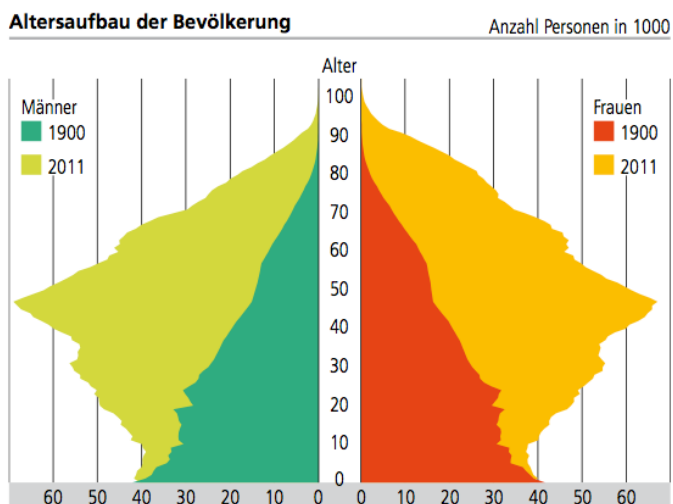


Abbildung 1: Demographische Entwicklung Schweiz

Prävalenz

Die Prävalenz der Multimorbidität in den Hausarztpraxen der Schweiz wurde im Rahmen des Swiss FIRE Projekt untersucht (5). Darin wurde Multimorbidität definiert als das Vorkommen von zwei oder mehreren chronischen Krankheiten in einem Patienten. Die Ergebnisse aus den Patientendaten von Hausarztpraxen zeigen insgesamt eine Prävalenz von 13-15%. Insgesamt dürfte dies eine wesentliche Unterschätzung der Multimorbidität darstellen, da die FIRE Datenbank Zweit- und Mehrfachdiagnosen unvollständig wiedergibt. Trotzdem ist Multimorbidität in der Grundversorgung somit interessanterweise häufiger als einzelne isolierte Krankheiten. Ihre Prävalenz übersteigt die am häufigsten vorkommenden chronischen Krankheiten wie die Hypertonie mit 9.37%, Rückenschmerzen mit 5.95% und Diabetes mit 3.29%. Die Verteilung der Multimorbidität zwischen Männern und Frauen ist im Allgemeinen ausgeglichen. Lediglich bei den über 60-Jährigen ist die Proportion der Männer mit Multimorbidität grösser. Die Häufigkeit von Multimorbidität und steigendem Alter korrelieren. Je älter die Patientengruppe, desto grösser also der Anteil der multimorbiden Patienten. Im Vergleich zu jungen Patienten zwischen 20-29 mit einer Prävalenz für Multimorbidität von 1.7% nimmt die Prävalenz bei den über 80-Jährigen mit 37.7% um das 20-fache zu. Aus der Abbildung 2 kann man diese Zunahme des Vorkommens von zwei oder mehreren chronischen Bedingungen mit steigendem Alter erkennen.

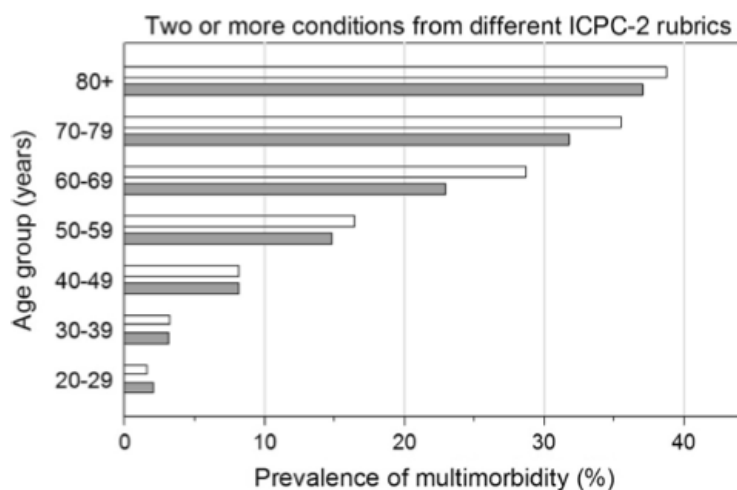


Abbildung 2: Zusammenhang von Alter und Multimorbidität

Der Vergleich mit anderen Studien bezüglich der Prävalenz der Multimorbidität ist sehr schwierig, da oft unterschiedliche Kriterien für den Begriff der Multimorbidität verwendet wurden. In manchen Studien werden sämtliche Krankheiten inklusive akute, chronische, psychiatrische und somatische Problemen miteinbezogen, in anderen wiederum werden nur die chronischen Krankheiten berücksichtigt. Teilweise werden bei Spezialisten behandelte Erkrankungen ganz ausgeklammert, da diese nicht hausärztlich betreut werden. Somit fallen sie bei der Datenerhebung auf Grund hausärztlicher Dokumentationen durch das Raster. Dazu gehören beispielsweise gynäkologische oder psychiatrische Krankheiten. Eine Studie mit Daten aus Hausarztpraxen

in Quebec hat sogar eine Prävalenz von 98% bei den über 65-Jährigen ergeben (9). Dabei kommt es natürlich auch sehr auf die Patientenpopulation der Praxis und die Definition von Multimorbidität an. In der Swiss Medical Weekly Wochenschrift wurde 2012 ein Artikel (6) über die Prävalenz der Multimorbidität bei hospitalisierten Patienten veröffentlicht. Es wurde untersucht, wie viel Prozent der Patienten, welche über die Notfallstation stationär auf die medizinische Station aufgenommen wurden, zwei oder mehreren Diagnosen hatten. Die Studie ergab für diese Definition einen Prozentanteil von 96.5% der Patienten, bei denen Multimorbidität vorlag (6). Die häufigste Diagnose war Hypertonie, wie in der FIRE-Studie der Schweizer Hausarztpraxen. Am zweithäufigsten war jedoch das chronische Nierenversagen, gefolgt von Anämie und chronisch ischämischer Herzkrankheit. Die Häufigkeitsverteilung der Krankheiten unterscheidet sich wahrscheinlich auf Grund der verschiedenen Samples. In der Hausarztpraxis ist die Patientengruppe anders zusammengesetzt als in der Klinik für Innere Medizin. Unbestritten bleibt jedoch, dass diese Angelegenheit der Multimorbidität nicht ausser Acht gelassen werden kann und darf. Mit einer Zunahme des Anteils multimorbider Patienten ist zu rechnen, denn bald werden die Babyboomer den Altersabschnitt über 65 Jahren erreichen.

Pattern der Multimorbidität

In multimorbiden Patienten zeichnen sich oft definierbare Cluster von bestimmten Krankheiten ab. Diese Cluster zeigen, welche Krankheiten miteinander in einem Zusammenhang stehen oder sich gegenseitig beeinflussen, da sie einander meist auch pathophysiologisch ähnlich sind. Diese in Clustern vorkommenden Krankheiten sind deshalb nicht nur additiv zu sehen, sondern haben in Kombination wahrscheinlich auch einen nicht der Summe der Erkrankungen entsprechenden Einfluss auf das Funktionsniveau und den Allgemeinzustand. Sie belasten dieselben Organsysteme und potenzieren sich gegenseitig.

Erkrankungs-Cluster wurden in der KORA-Age Studie (8) untersucht. In dieser Studie wurde eine Prävalenz für Multimorbidität in 58.6% der Patienten gefunden. Die häufigsten Kombinationen waren sowohl Hypertension und Diabetes, als auch Hypertension und Schlaganfall. Des weitern konnten vier verschiedene Cluster von Krankheiten identifiziert werden. Das erste Muster beinhaltet Hypertension, Herzkrankheiten, Diabetes und Schlaganfall und wurde als kardiovaskuläre/metabolische Störung zusammengefasst. Das zweite Cluster setzt sich zusammen aus Gelenks-, Leber-, Lungen- und Augenkrankheiten. Das dritte Pattern wird charakterisiert durch mentale und neurologische Defizite, und das vierte umfasst gastrointestinale Erkrankungen und Krebsleiden.

Das häufigste Cluster ist dasjenige der kardiovaskulären/metabolischen Störungen. Gut die Hälfte der multimorbiden Patienten des Samples konnten aber zu keinem Pattern zugeordnet werden. Ein Viertel erfüllte die Kriterien von einem Cluster, der übrige Teil gehörte sogar zu

zwei (14%), drei (4%) oder allen (1%) Mustern. Trotz dieser Tendenz zu Clustern hat jeder Patient ein individuelles Muster der Krankheiten und Funktionalitäten, welche bei jedem einzeln analysiert und berücksichtigt werden müssen.

4.2. Multimorbidität

Aufgrund der hohen Prävalenz und Altersverteilung stellt sich der typische internistische Patient als ältere multimorbide Person dar, bei der vor allem die chronischen Krankheiten langfristig betreut werden müssen. Dafür wären Guidelines dringend nötig, welche auf die Komplexität des Managements dieser vulnerablen Patientengruppe fokussiert sind. Bislang werden die meisten Studien mit monomorbidem Patienten oder dem Fokus auf Monomorbidität durchgeführt. Multimorbidität gilt nach wie vor sogar als Ausschlusskriterium für viele Studien. Das ist ein grosses Problem für überlappende Gesundheitsprobleme, da so auch keine passenden Guidelines für das Management einer Krankheit unter Vorkommen einer zweiten die erstere beeinflussende Krankheit erstellt werden können (5, 9).

Im Vergleich zur Hausarztpraxis trifft man im Spital multimorbide Patienten mit meist schwerwiegenden Problemen an. Natürlich gehören im stationären Setting die typisch hausärztlichen Aufgaben wie den Diabetes einzustellen und den Bluthochdruck zu überwachen ebenfalls dazu. Oft geht es dabei aber hauptsächlich darum, vital bedrohliche Zustände und Exazerbationen von chronischen Krankheiten zu behandeln.

Zeitmangel und limitierte Kompetenzen

Eine aktuelle qualitative Studie aus Schweden (12) mit Interviews von Spitalärzten der Inneren Medizin, Geriatrie und Chirurgie lässt die Schwierigkeiten der Betreuung von Multimorbiden erkennen. Die teilnehmenden Ärzte beklagen als Ursache sämtlicher Schwierigkeiten vor allem die fehlende Zeit. Gleich wie bei den Hausärzten kommt natürlich die Herausforderung der Komplexität dieser Patienten zum Ausdruck. Die Frage, nach welchen Kriterien die Entscheidungen gefällt werden sollen und ob in den Guidelines die passenden Empfehlungen vermerkt sind, beschäftigt die Ärzte sehr.

Wenn die Patienten eine sich unterordnende Rolle einnehmen oder an kognitiver Fähigkeit eingebüsst haben, fällt noch viel mehr Verantwortung auf den Kliniker ab als sonst. Ein Shared-Decision-Making, wie es eigentlich erwünscht wäre, wird schwierig bis unmöglich. Oft muss der zuständige Arzt den mutmasslichen Willen des Patienten erraten, womit sich die meisten Ärzte laut Studie unwohl fühlen. Viele erwähnten in diesem Zusammenhang auch die zusätzliche Problematik, wenn die Verwandten des Patienten versuchen die Vollmacht zu übernehmen und den Patienten dabei ausklammern. Fürs Miteinbeziehen der Verwandten in die ärztlichen Ent-

scheidungen braucht die Besprechung der Behandlung noch mehr Zeit als grundsätzlich. Aber auch wenn die Patienten noch Entscheidungen fällen können und wollen, ist es eine Herausforderung mit vielen Hindernissen und ein erheblicher Zeitaufwand, alles mit ihnen durchzusprechen und zu einem gemeinsamen Entschluss zu kommen.

Die interviewten Ärzte beschreiben weiter das Gefühl von Inkompetenz, wenn sie ältere multimorbide Patienten betreuen und folgern, dass sie auf Grund des Zeitmangels keine gute Arbeit leisten. Es fehle ihnen an einem ganzheitlichen Überblick über alle Umstände, Medikamente und Krankheiten des einzelnen Patienten, sowie auch psychosoziale Bedürfnisse um eine gute Betreuung zu gewährleisten. Eine Aussage (12) eines Arztes war beispielsweise: „Wie viele Interaktionen verpassen wir wohl? Wir machen zwar etwas, aber wir kümmern uns nicht ums Ganze. [...] Wir sehen sie jeden Tag in der Klinik, aber wir wissen trotzdem nicht, was wir mit ihnen machen sollen.“ Auch hier spielt als wichtiger Faktor wieder die fehlende Zeit hinein. Die Konsequenz daraus ist, die anderen Krankheiten teilweise zu ignorieren und sich nur auf die wichtigste zu fokussieren, um wenigstens an diesem bestimmten Problem eine Verbesserung zu erzielen oder überhaupt irgendwo anzusetzen. Die ganzheitliche Behandlung kommt jedoch zu kurz.

Da die fragilen Älteren viel mehr Zeit in Anspruch nehmen und sogar eher chronische nicht-heilbare Krankheiten haben als andere Patienten, ist auch die Arbeit mit dieser Patientengruppe um einiges weniger befriedigend, als mit Patienten, welche nur eine Krankheit haben. Die Grundaussage der interviewten Ärzte ist das Gefühl von Frustration und professioneller Unzulänglichkeit bei der Betreuung von multimorbiden Patienten, da sie nicht die Kapazität haben richtig auf die Patienten eingehen zu können. Dadurch begleitet sie bei der Arbeit ein schlechtes Gewissen gegenüber ihren Patienten.

Die Autoren folgern aus den Interviews, dass die Spitäler und im weiteren Sinne das ganze Gesundheitssystem schlecht an die älteren multimorbiden Patienten angepasst ist, da viele Spezialisten involviert sind, aber jeder Arzt beim Gesamten nur eine kleine Rolle spielt. Nicht förderlich für diesen Umstand ist auch der hohe personelle Wechsel des Pflegepersonals, die Schichtwechsel der zuständigen Ärzte, die Verlegungen auf andere Abteilungen, da jedes Mal wieder ein Teil an Information verloren geht und niemand den Überblick behalten und Kontinuität gewährleisten kann.

Polypharmazie

Die Schwierigkeiten in der Behandlung von multimorbiden Patienten können unberechenbare Interaktionen zwischen den Krankheiten, zwischen den Krankheiten und der Therapie einer anderen Krankheit oder zwischen den verschiedenen Medikamenten sein. Eine grosse Heraus-

forderung ist die Polymedikation der älteren Patienten. Einer Studie (13) zufolge besteht in einer Patientengruppe mit multiplen chronischen Krankheiten und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren eine Medikation mit durchschnittlich 6,4 verschiedenen Medikamenten. Bei Älteren können es oftmals auch bis zu zwanzig Medikamente sein. Bei der Verschreibung von mehreren Medikamenten entsteht auch das Problem der Patientenadhärenz in Bezug auf deren Einnahme und Dosierung. Gerade ältere Patienten haben oft auch Mühe mit dem Koordinieren der Medikation oder vergessen auf Grund der kognitiven Einbussen die Einnahme.

Da pharmakokinetische Medikamenteninteraktionen (Drug-Drug-Interaction) oder Kontraindikationen auf Grund von anderen Erkrankungen (pharmakodynamische Interaktionen) verheerende Folgen (Drug-Disease-Interaction) für den Patienten haben können, müssen diese vom verschreibenden Arzt vorsichtig ausgeschlossen und die Risiken abgeklärt werden.

Soziale und religiöse Umstände

Neben Drug-Disease-Interaction und Drug-Drug-Interaction gibt es weitere Umstände, welche ethische Konflikte in der ärztlichen Entscheidungsfindung produzieren. Auch soziale und insbesondere religiöse Umstände fließen in die Therapieplanung ein. Das bekannteste Beispiel ist wohl dasjenige der Zeugen Jehovas, deren religiöse Anschauung Bluttransfusionen oder die Substitution mit Blutbestandteilen untersagt (14). Hier entsteht ein Konflikt zwischen dem Bewahren der Gesundheit, respektive des Lebens und der Patientenautonomie. In der Charta der ärztlichen Berufsethik (15) steht als erstes Prinzip das Bewahren des Wohlergehens des Patienten. Wörtlich beschrieben als „den Interessen des Patienten zu dienen“. Diese Formulierung kann auch interpretiert werden als das Bewahren seines Lebens, so wie es im hippokratischen Eid geschrieben steht. Als zweites Prinzip ist das Selbstbestimmungsrecht aufgeführt, welches grundsätzlich respektiert werden muss. Was nun wenn sich diese beiden Prinzipien widersprechen? Kann in einer vital bedrohlichen Situation, die mit einer Bluttransfusion abgefangen werden könnte, darauf verzichtet werden, weil der Patient sich aus religiösen Gründen dagegen ausgesprochen hatte? Muss der ausgesprochene Wille des Patienten in jedem Fall respektiert werden? Oder darf in einer lebensbedrohlichen Lage der Patientenwunsch zurückgestuft werden und in jedem Fall die Bewahrung des Lebens priorisiert werden? O. Muramoto bezieht in seinem Artikel (16) eine kontroverse Position und stellt in Frage, ob Zeugen Jehovas überhaupt urteilsfähig und somit mündig sind, solche Entscheidungen zu treffen, wenn sie vom fanatischen Glauben so sehr beeinflusst sind. Das heutige Schweizer Patientenrecht setzt den Willen des Patienten allerdings über allem, selbst wenn dieser massgeblich durch religiöse Einflüsse geprägt ist. Somit sind die Entscheidungen immer im Sinne des Patienten zu treffen. Wenn sich dieser gegen eine Behandlung der eigenen Person ausspricht, ist das für die Behandelnden zu respektieren, auch wenn man nicht dieselbe Auffassung teilt. Schwierig wird es aller-

dings dann, wenn der Vormund eines urteilsunfähigen unmündigen Patienten befangen ist von kontroversen Moralvorstellungen, beispielsweise Zeugen Jehovas, welche für ihre Kinder Entscheidungen treffen sollen.

Herausforderungen des Managements

Das Vorkommen von Multimorbidität führt oft zu eingeschränkten Behandlungserfolgen, da Zeit und Ressourcen begrenzt sind und unvorhergesehene Interaktionen auftreten. Es gestaltet sich für Ärzte schwierig, die vielen krankheitsbedingten Facetten dieser Patienten adäquat zu managen und dabei auch deren persönliche Bedürfnisse miteinzubeziehen. Oft müssen die Behandlungen und das Monitoring mit einem Spezialisten koordiniert werden. Dazu ist es wichtig, die Patienten zum Self-Management ihrer Krankheiten und der Organisation ihrer Termine zu instruieren. Dies kann manche Patienten jedoch leicht überfordern. Gerade Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung brauchen dafür wiederum organisatorische und psychologische Unterstützung von Seiten des Internisten. (17)

Eine britische Studie (17) untersuchte qualitativ durch Interviews mit niedergelassenen Internisten, wie sie mit multimorbiden chronisch kranken Patienten umgehen. Viele beklagen die Probleme der Entscheidungsfällung und Koordination der Termine. Die limitierte Zeit für die Sprechstunden, die Schwierigkeiten der Polypharmazie, die niedrige Kapazität zum Selbstmanagement und die abnehmenden kognitiven Fähigkeiten der Patienten machen es den Ärzten schwer, die Patienten gut zu betreuen. Die meisten Hausärzte wenden deshalb für die Konsultationen das sogenannte additiv-sequentielle Modell an. Dabei werden zuerst Komplexität und Umfang der Probleme durchleuchtet. Danach werden die fachlichen krankheitsorientierten Prioritäten und diejenigen der Patienten mit dem grössten Leidensdruck identifiziert. Anschliessend wird gemeinsam ein Konsens über die Reihenfolge der Abhandlung festgelegt. Begonnen wird mit der wichtigsten Angelegenheit, danach wird eine nach der anderen abgehandelt, bis die Zeit der Konsultation um ist. Die übrigen Probleme werden auf die nächste Sprechstunde verschoben. Auf diese Weise können die dringenden Probleme rasch in einer einzelnen Sitzung behandelt und der Leidensdruck der Patienten gemildert werden. Es ist ein Kompromiss zwischen patientenzentrierter und krankheitsorientierter Medizin.

In einer anderen sehr ähnlichen qualitativen Studie aus Irland (18) wurden zusätzlich die Herausforderungen der interprofessionellen Kommunikation und fragmentierten Betreuung, sowie der klinischen Unsicherheit über das richtige Vorgehen und das Vermeidungsverhalten von professioneller Seite her genannt. Oft fühlen sich die Grundversorger unwohl bei der Entscheidungsfällung und bemerken ihre fehlenden Kompetenzen. Sie wünschen sich mehr Training und Unterstützung durch Fachliteratur und Studien im Bereich der Multimorbidität.

Verbesserungspotential kristallisierte sich wieder bei der Zeit heraus, welche pro Patient und Konsultation zur Verfügung steht. Ebenso wäre eine vermehrte Anwendung von ganzheitlichen Modellen erwünscht, bei denen der Patient und der Grundversorger im Zentrum stehen. In einem solchen Modell würden Patient und Hausarzt zusammen die Entscheidungen fällen, die Behandlung planen und die Termine koordinieren. So hätte der Hausarzt zwar mehr Verantwortung, dafür aber den Überblick über sämtliche Gesundheitsprobleme und könnte in Absprache mit den Spezialisten anderer Disziplinen alle Fäden zusammen führen (18).

Weitere Bestrebungen, die Gesundheitsfürsorge zu revolutionieren, kommen von einem Artikel (19), der 2012 im JAMA erschien. In diesem wurde für eine Evolution von der krankheitsorientierten hin zu patientenzentrierten Medizin plädiert. Laut den Autoren mache es bei Einzelerkrankungen durchaus Sinn, wenn der Spezialist die Entscheidungen trifft, aber multimorbide Patienten seien bei einem Generalisten mit Expertise und Erfahrung in den besseren Händen für die Integration aller Faktoren und für die Entscheidungsfindung unter diesen Umständen. Dafür bräuchten die Hausärzte aber auch neue Werkzeuge, wie Studien über Schäden und Vorteile von Therapien der häufigen chronischen Krankheiten, angepasste Guidelines für Multimorbidität und beispielsweise auch Programme für elektronische Krankengeschichten, welche Interaktionen und Probleme automatisch erkennen könnten.

Guidelines basieren auf klinischer Evidenz und sollen den Ärzten helfen die richtigen Entscheidungen bei spezifischen Krankheiten zu treffen. Viele Guidelines wurden aber unter der Annahme des alleinigen Vorkommens einer einzelnen Krankheit verfasst. Ärzte, die ältere Patienten mit multiplen Erkrankungen betreuen, müssen die Gratwanderung zwischen den Empfehlungen der Guidelines und dem individuellen medizinischen Zustandsbild gehen. Auf Grund der Gefahren von Interaktionen können sie sich nicht einfach an die Guidelines halten (7).

Die Studie von Boyd et al (7), in welcher die Anwendbarkeit der Guidelines auf die Behandlung von älteren Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten untersucht wurde, zeigte, dass das strikte Einhalten der Empfehlungen auch viele unerwünschte Effekte haben kann. Viele Guidelines berücksichtigen weder die grosse Gruppe an betagten Patienten, noch den Zusammenhang mit weiteren koexistierenden Krankheiten, und dies gerade bei den häufigsten chronischen Leiden der betagten Population, wie COPD, Osteoporose, Arthritis, Hypertension und Diabetes mellitus. Am hypothetischen Beispiel, welches unter Hausärzten im Rahmen der Studie diskutiert wurde, konnte festgestellt werden, dass das alleinige Beziehen auf die Guidelines eine höhere Anzahl an Medikamentenverordnungen und Einnahmezeiten zur Folge hätte. Der Patient müsste theoretisch für die Kontrolltermine der chronischen Erkrankungen ständig einbestellt werden. Diese werden in der Praxis zur Vereinfachung meist zu wenigen Terminen zusammengelegt. So werden sowohl Patienten als auch Arzt entlastet und die Gesundheitskosten gesenkt. Die Autoren schlussfolgern, dass neue Guidelines nötig wären, welche mindestens die

Zusammenhänge der häufigen Komorbiditäten berücksichtigen. Für seltenere Krankheiten sind die Kombinationsmöglichkeiten natürlich sehr zahlreich, und darum wäre es schwierig, auch diese in die Guidelines miteinzubeziehen. Dennoch sollten zukünftige Studien zur Untersuchung von Therapien und Behandlungsqualität die älteren Patienten nicht ausschliessen, sondern vermehrt berücksichtigen (7, 20). So könnten auch neue Guidelines geschaffen werden, welche besser auf diese ältere multimorbide Patientengruppe passen (7).

Auch aus Sicht der Patienten ist die Tatsache an mehreren Krankheiten gleichzeitig zu leiden eine grosse Bürde, wie die Studie von Löffler et. al (21) mittels Patienteninterviews belegt. Auf verschiedene Funktionslevels aufgeteilt, wurden die Aussagen der Patienten nach sozialen, emotionalen und praktischen Fähigkeiten zusammengefasst. Auf dem sozialen Level betonten die meisten Patienten die grosse Bedeutung ihrer Autonomie und das Bewahren ihrer sozialen Rolle trotz den krankheitsbedingten Einschränkungen. Auf emotionaler Ebene seien die Patienten abwechselnd teils trübselig und verzweifelt, auf der anderen Seite aber auch wieder zuversichtlich und euphorisch. Der praktische Gesichtspunkt wird geprägt von Mitbeteiligung am Management der Therapie und dem „unter Kontrolle halten der Krankheit“. Die meisten Patienten sind gut über ihre Krankheiten informiert und bemühen sich um ihr Wohlergehen. Was die Adhärenz in Bezug auf Medikamente betrifft, sind sie jedoch eher kritisch eingestellt. Die Patienten distanzieren sich tendenziell immer mehr von der paternalistischen Arzt-Patienten-Beziehung und sind insgesamt den Ärzten gegenüber sehr viel weniger unterordnend eingestellt, als auf Grund früherer Studien angenommen wurde. Diese Patientenautonomie kann teilweise jedoch einen negativen Einfluss auf die Compliance haben. Umfassend betrachtet ergibt sich aus der Studie ein Patientenbild mit pro-aktiven Verhaltensstrategien bezüglich ihrer Krankheiten und positiv eingestellten Lebensstilen. Ihre Lebensqualität hängt stark von ihrer individuellen Bewältigungsstrategie ab. Die Ergebnisse der Studie unterscheiden sich von früheren Untersuchungen und es scheint, dass die neuere Generation der multimorbiden älteren Patienten mehr bemüht ist, sich pro-aktiv Informationen über ihre Erkrankungen zu beschaffen, die Lifestyle-Empfehlungen der Ärzte umzusetzen und die Medikation in Frage zu stellen. Gemäss den Autoren brauche es aber weitere Untersuchungen um zu sehen, ob dieses Verhalten Auswirkungen auf das Outcome der Behandlung hat. Dass besonders Multimorbidität assoziiert ist mit aktivem Krankheitsmanagement, begründen die Autoren durch die Anpassung der Patienten. Durch die koexistierenden Krankheiten, welche verstärkt koordinierte Betreuung brauchen, haben die Patienten wahrscheinlich gelernt, Verantwortung zu übernehmen, Prioritäten zu setzen und aktiv mitzuarbeiten. Es wird daher empfohlen, zukünftig das Potenzial der Patienten für die Behandlung zu fördern und zu nutzen. Wenn die Patienten mehr in die Entscheidungen einbezogen werden (Shared-Decision-Making) und ihnen mehr Verantwortung übertragen wird, vereinfacht sich das Management und gleichzeitig kann die Autonomie und Lebensqualität der Patienten gesteigert werden.

5. Material und Methoden

5.1. Setting

Notfallmässige Aufnahme einer Patientin auf der Notfallstation des Universitätsspitals Zürich zur stationären Weiterbetreuung. Hospitalisation während 17 Tage im Universitätsspital Zürich auf einer internistischen Abteilung.

5.2. Fall

Gesucht wurde ein aktueller Fall, der die Kriterien von Multimorbidität und mehreren eindeutigen Dilemmasituationen bezüglich schädlichen Drug-Disease-Interactions erfüllt. Der Fall sollte mittels elektronischer Krankengeschichte (KISIM) gut dokumentiert sein, damit dieser retrospektiv und in einer qualitativen Studie aufgerollt werden kann.

Für die Analyse wurde mit der für die Supervision der Masterarbeit beauftragten Oberärztin (Dr. med. Verena Niggemeier, Oberärztin, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin) eine komplexe, typische aktuelle Krankheitssituation einer 86-jährigen multimorbiden Patientin ausgewählt. Auf Grund der langen Diagnoseliste ergaben sich bei einem ersten Screening der Krankengeschichte (siehe unten) erkennbare und reale Konflikte bei den Entscheidungen über invasive Diagnostik und Therapie. Zudem konnte bereits bei einem ersten Screening der Krankengeschichte festgestellt werden, dass Überlegungen zu getroffenen Entscheidungen bei Dilemmasituationen festgehalten wurden. Die Komplexität des Falles beschäftigte neben Internisten auch verschiedene andere Fachspezialisten, welche konsiliarisch hinzugezogen wurden.

Die Patientin verstarb. Der Fall ist damit medizinische grundsätzlich abgeschlossen und kann abschliessend qualitativ aus der Retrospektive aufgerollt werden. Die Obduktion der Patientin wurde durch die Angehörigen abgelehnt.

5.3. Definitionen

Der Begriff Multimorbidität wird in dieser Arbeit vereinfacht definiert als zwei oder mehrere gleichzeitig vorhandene Diagnosen der ICD-10 Klassifikation, die zeitgleich bei einem Patienten vorkommen. Eine universelle Definition von Multimorbidität wurde bisher noch nicht festgelegt, weshalb sich leider in vielen Studien die Definitionen unterscheiden (22).

In der elektronischen Krankengeschichte wurde nach Dilemmasituationen gesucht, welche zum Abwägen von Indikationen gegen Kontraindikationen für Diagnostik und Therapie geführt hatten. Diese Dilemmata entstehen wegen Interaktionen zwischen Medikamenten und Krankheiten, wofür der Begriff Drug-Disease-Interaction benützt wird. Der Begriff Drug-Disease-Interaktion sei hier definiert als die mögliche positive oder negative Nebenwirkung einer Thera-

pie oder Diagnostik auf eine der Komorbiditäten, oder umgekehrt der Einfluss einer Komorbidität auf die Pharmakodynamik oder –kinetik eines Medikaments.

Für eine detaillierte Analyse wurden die zwei Drug-Disease-Interaction Probleme ausgewählt, für welche die vitale Bedrohung der Patientin am grössten war und die möglichen Auswirkungen der Entscheidungen am gravierendsten sein konnten.

5.4. Methodik

In dieser Arbeit wird der ausgewählte Fall mit den Daten aus der Krankengeschichte retrospektiv in Zusammenarbeit mit der Oberärztin Dr. med. Verena Niggemeier aufgearbeitet. Die Schwierigkeiten der Behandlung und Dilemmasituationen bei den Entscheidungen werden schematisch erläutert. Dafür werden sämtliche Berichte und Befunde aus der elektronischen Krankengeschichte KISIM des Universitätsspitals als Quellen genutzt und die Daten der Patientin in vollkommen anonymisierter Form verwendet. Der Fall wird chronologisch und zusammenfassend geschildert und mit den relevanten Labordaten ergänzt. Rückblickend wurde versucht, systematisch alle erkennbaren Dilemmasituationen zu identifizieren, wobei durch die vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten der zahlreichen und zum Teil auch nebensächlicheren Diagnosen kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben wird.

Des Weiteren wurden identifizierte Dilemmasituationen mittels Suche nach Guidelines und Studien in PubMed weiter analysiert. Insbesondere wurde gefragt, ob Studien und Guidelines Hilfestellung im Umgang mit den vorliegenden Dilemmasituationen bieten. Zu diesem Zweck wurden auf Grund der höchsten vitalen Bedrohung oder gravierendsten Nebenwirkungen und Risiken die zwei schwerwiegendsten Konflikte ausgewählt und anhand von Literatursuche auf PubMed detailliert analysiert. Verwendet wurden die Suchbegriffe Multimorbidität zusammen mit Prävalenz, Pattern, Management, Polypharmazie und Guidelines. Für die Analysen im spezifischen Teil steht der Myokardinfarkt ohne ST-Hebung im Zentrum, da dieser der Eintrittsgrund und die Ursache der Dekompensation der multimorbiden Patientin war.

Für die erste Dilemmasituation wurde nach NSTEMI in Kombination mit den Begriffen Guidelines und Antikoagulation gesucht. Ebenso wurde nach den Schlagwörtern Antikoagulation zusammen mit Makrohämaturie und Blutungsrisiko gesucht.

Für die zweite Dilemmasituation wurden die Suchbegriffe NSTEMI im Zusammenhang mit deren Guidelines, Angiographie, kontrastmittelninduzierte Nephropathie und chronische Niereninsuffizienz verwendet.

5.5. Ethik

Sämtliche Daten des Falls wurden vorgängig im Rahmen der medizinischen Behandlung der Patientin erhoben und bedürfen weder Zustimmung der betroffenen Patientin, noch die der

Ethikkommission, da die Daten allesamt in vollkommen anonymisierter Form weiterverarbeitet wurden und es sich um sogenannte Eigenforschung handelt. (Siehe Handbuch Masterarbeit MeF UZH, Version 7.11.2012). Nach telefonischer Rücksprache mit der Ethikkommission gilt diese Arbeit nicht als ethikpflichtig, da der Fall lediglich als einzelnes Beispiel zur Veranschaulichung dient und dabei nicht die Kriterien der „methodengeleiteten Suche nach verallgemeinerbaren Erkenntnissen“ (Humanforschungsgesetz Art. 3.a) erfüllt, sondern der wissenschaftliche Mehrwert der Arbeit in der Literatursuche liegt.

6. Fallbericht und Resultate

Die Patientin ist 1926 geboren und verstarb 2013 mit 86 Jahren nach 17 tägiger Hospitalisation im Universitätsspital Zürich.

6.1. Fallbeschreibung

6.1.1 Eintritt

Der Eintritt ins Universitätsspital Zürich erfolgt notfallmässig durch Zuweisung der betreuenden niedergelassenen Kardiologin wegen Verdacht auf einen NSTEMI.

Jetziges Leiden

In der Nacht zuvor verspürte die Patientin pektanginöse Schmerzen, welche aber nach Einnahme einer Nitrokapsel wieder rückläufig waren. Am Tag des Eintritts verspürte sie erneut Thorax-schmerzen, welche die Patientin dazu bewegten ihre Kardiologin aufzusuchen.

Zusätzlich berichtet die Patientin über seit zwei Tagen bestehende Unterbauchschmerzen und häufiges Wasserlösen.

Systemanamnese

Dyspnoe NYHA schwankend von IIb bis IV.

Nikotin: 1 Packyear

Alkohol: 1 Glas Wein / Woche

Persönliche Anamnese

Status nach Hepatitis A, Tonsillektomie 1939, rezidivierende Zystitiden (letztmalig mit Pyelonephritis im März 2012)

Familienanamnese

Die Mutter verstarb mit 76 Jahren an einem Myokardinfarkt.

Der Vater verstarb mit 71 Jahren und litt an Diabetes mellitus Typ 2 und koronarer Herzkrankheit.

Sozialanamnese

Die Patientin lebt zusammen mit ihrem Ehemann in einer Institution mit Gesundheits- und Altersbetreuung.

Status bei Eintritt

86-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand.

Kardiovaskulär: Blutdruck 160/77 mmHg rechts, 157/67 mmHg links, Herzfrequenz 77/Minute, 2/6 Systolikum über Erb

Pneumologisch, gastrointestinal und neurologisch unauffällig.

Problemliste

Die Problemliste mit [ICD-10 Codierung in eckigen Klammern]

1. **Chronisch ischämische Herzkrankheit** [I25]
 - Aktuell Verdacht auf **akuten Myokardinfarkt** [I21], konkret **NSTEMI** [I21.4] , DD STEMI bei bekanntem **Linksschenkelblock** [I44]
 - **Alter Myokardinfarkt** [I25.2] ; Status nach **subakutem NSTEMI** [I21.4] im Juni 2012 seither Aspirin und Plavix (Clopidrogel)
 - Biventrikuläre kardiale Dekompensationen im Juni 2012
 - Kardiovaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Typ-2-Diabetes mellitus
2. **Rezidivierende und Persistierende Hämaturie** [N02] Makrohämaturie (mit Verdacht auf hämorrhagische Zystitis bei rezidivierender Zystitis, zuletzt im März 2013 mit Pyelonephritis und Flankenschmerzen)
3. **Typ-2-Diabetes mellitus** [E11] (HbA1c 6.8%)
4. **Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3** [N18.3] ; aktuell GFR 32ml/min
5. **Arterielle Hypertonie** [I10]
6. **Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien** [E78] ; Hypercholesterinämie
7. **Degeneration der Makula und des hinteren Pols** [H35.3] ; exsudative Makuladegeneration beidseits mit schwerer Sehbehinderung
8. **Vitamin-D-Mangel** [E55]
9. **Vitamin-B12-Mangel** [E53.8]

EKG bei Eintritt

Auf der Notfallstation wird wegen dringendem Verdacht auf Herzinfarkt ein EKG geschrieben, welches einen normokarden Sinusrhythmus, Linkslagetyp, einen Linksschenkelblock und eine verzögerte R-Progression zeigte:

Geb: 88 Jahre
 Alter: W
 Geschl: W
 Größe: - cm
 Gewicht: - kg
 BD: - / - mmHg

HF 69 /min
 Achsen
 P 32°
 QRS -21°
 T 155°

Intervalle
 RR 861 ms
 P 98 ms
 PQ 190 ms
 QRS 126 ms
 QT 482 ms
 QTc 523 ms

Interpretation
 SINUSRYTHMUS
 LINKSTYP
 LINKSSCHENKELBLOCK
 5.79 UNBESTÄT. BERICHT

Med:
 Bem:

Validiert von

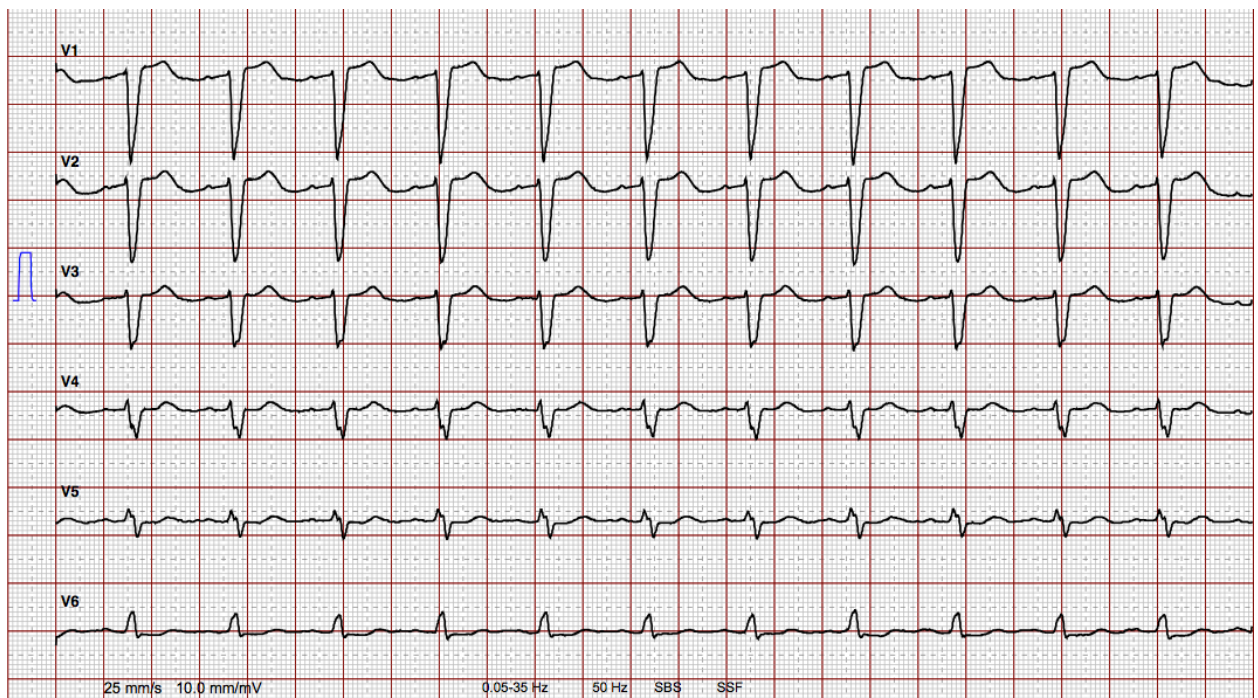
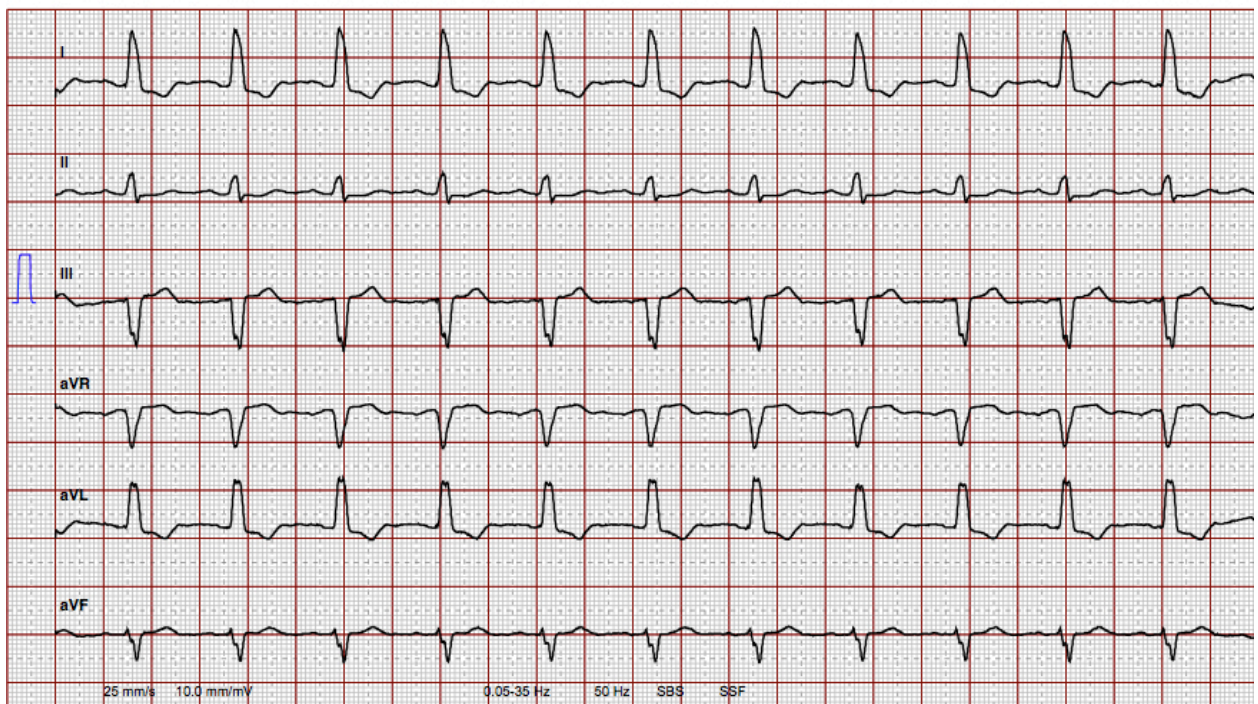


Abbildung 3: EKG der Patientin bei Eintritt

Labor bei Eintritt

Die Herz- und Muskelenzyme Troponin, Myoglobin, Kreatinkinase (CK) und pro BNP sind bei Eintritt und im Verlauf nach wenigen Tagen erhöht und weisen auf ein Infarktgeschehen und eine exazerbierte Herzinsuffizienz hin:

<i>Herz und Muskel (Referenzwert)</i>	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Troponin (<0.014)	0.456	0.677	2.790	3.170
Myoglobin (25-58mü/l)	119	86	519	158
CK, total (<167 U/l)	139	96	613	184
proBNP (<738 ng/l)		28021	42817	44884

Tabelle 1: Herzenzyme der Patientin bei Eintritt und im Verlauf

Die Nierenparameter zeigen eine stark eingeschränkte Nierenfunktion bei einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von lediglich 32ml/min. Die Patientin litt bereits vorgängig an einer chronischen Niereninsuffizienz, welche sich seit Eintritt progredient verschlechtert:

<i>Nierenfunktion (Referenzwert)</i>	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Harnstoff (2.86-8.21 mmol/l)		10.4	13.8	
Kreatinin (44-80 mümol/l)	129	126	169	187
GFR (ml/min)	32	33	23	21

Tabelle 2: Nierenparameter der Patientin bei Eintritt und im Verlauf

Im Urin konnte die anamnestisch eruierte Makrohämaturie erneut bestätigt werden.

Beurteilung durch die aufnehmenden Notfallärzte

Auf Grund von Thoraxschmerzen und EKG- sowie Laboruntersuchungen der Herzenzyme wird die Diagnose eines akuten NSTEMI gestellt. Erneut treten thorakale Schmerzen auf der Notfallstation auf, welche auf Nitroglyceringabe aber rasch sistieren.

Procedere

Auf Grund des akuten NSTEMI wurde theoretisch die Indikation zu einer Koronarangiographie mit allfälligem Stenting gestellt. Wegen Sistieren der Thoraxschmerzen unter Nitroglycerin wurde darauf in Rücksprache mit der zuweisenden Kardiologin verzichtet, weil wegen der deutlich eingeschränkten Nierenfunktion als Kontrastmittelwirkung eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion befürchtet wurde.

Die Patientin wird mit Telemetrieüberwachung auf die Bettenstation verlegt. Die Patientin stand bereits bei Eintritt unter dualer Plättchenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel stand, welche zunächst unverändert weiter geführt wurde.

6.1.2. Verlauf

Die Herzenzyme waren nach den ersten vier Tagen wieder deutlich regredient, und die Patientin wurde beschwerdefrei. Allerdings stieg das Serumkreatinin im Verlauf weiterhin an und die GFR sank (siehe Tabelle 2). Die Makrohämaturie persistierte und bedurfte einer Abklärung.

Im Verlauf trat am fünften Tag ein tachykardes Vorhofflimmern mit zunehmender Kreislaufinstabilität auf, im Schockraum kam es jedoch zur Spontankonversion in den Sinusrhythmus. Therapeutisch wurde mit einer Heparinisierung als Embolieprophylaxe und einer Aufsättigung mit dem Antiarrhythmikum Cordarone (Amiodarone) begonnen, Plavix wurde vorübergehend gestoppt. Bei erneut auftretendem Vorhofflimmern soll eine Trippleantikoagulation mit Aspirin, Plavix und Marcoumar reevaluiert werden. In der Echokardiographie zeigt sich eine Mitralinsuffizienz mit einer eingeschränkten Ejektionsfraktion von 45%, welche als postischämische Kardiomyopathie interpretiert wurde. Noch immer wird auf die Koronarangiographie verzichtet und vorerst konservativ behandelt.

Die Nierenfunktion verschlechtert sich weiterhin und die Makrohämaturie persistierte. In Absprache mit dem nephrologischen Konsiliardienst wurde als wahrscheinliche Ursache der progredienten Niereninsuffizienz die Hypotonie durch die Kreislaufdekompensation und/oder ein erneuter Harnwegsinfekt bei Status nach Pyelonephritis fünf Wochen vor Hospitalisation gesehen. Die Trippelantikoagulation auf Grund des Vorhofflimmerns und der postischämischen Kardiomyopathie stand im Konflikt mit der ungeklärten Blutungsquelle bei persistierender Makrohämaturie.

Trotz bestehender Indikation bei NSTEMI musste neben Plavix auch Aspirin in den folgenden Tagen wegen der Makrohämaturie pausiert werden. Es wurde eine Sonographie der Nieren, ein nativ-CT, MRI und eine starre Zystoskopie auf der Urologie zur Klärung der Blutungsquelle durchgeführt. Die Abklärungen führten zur Diagnose eines Tumors am rechten Ureterausgang. Somit war die Blutungsquelle, welche die Makrohämaturie verursachte, identifiziert. Die Nierenparameter stiegen aber progredient weiter an ohne genau identifizierbaren Grund.

Der urologische Konsiliardienst beurteilte die Resektion des Tumors am zwölften Hospitalisationstag als schwierig, da die Gefahr einer postoperativen Ureterstenose bestehe. Für ein expektatives Vorgehen müsse auf die Antikoagulation verzichtet werden und die Thrombozytenantiaggregation lediglich durch Aspirin weiter geführt werden. Aus Sicht des kardiologischen Konsiliardienstes wurde nun auch eine Monotherapie mit Aspirin als vertretbar gewertet, da die

zusätzliche Thrombozytenantiaggregation und Antikoagulation ein zu hohes Blutungsrisiko für den Tumor darstellen würde.

Nach einer weiteren interdisziplinären Diskussion am Tag darauf, sollte der Tumor nun doch reseziert werde. Die Patientin war mit der Operation einverstanden, da aus urologischer Sicht eine schwere Blutung befürchtet wurde und weil nach zweimaligem NSTEMI eine baldige Wiederaufnahme der Thrombozytenantiaggregation durch Aspirin dringend indiziert ist. Der nephrologische Konsiliardienste äusserte seine Bedenken auf Grund des weiter ansteigenden Kreatinins, es solle mit der Operation noch zugewartet werden, bis sich die Nierenfunktion wieder erholt, da aktuell eine drohende Dialysepflichtigkeit bestehe. Unter Berücksichtigung der Gesamtsituation und sämtlicher Schwierigkeiten fiel am dreizehnten Hospitalisationstag schliesslich der interdisziplinäre Entscheid für eine Operation unter Vollnarkose doch.

Vor dem Eingriff wurde eine anästhesiologische Beurteilung eingeholt, welche die Patientin trotz einigen Risikofaktoren für anästhesiefähig befand. Es müsse jedoch mit erhöhtem peri- und postoperativem Risiko für Morbidität und Mortalität gerechnet werden. Die Patientin wünschte eine Vollnarkose, wobei laut des Anästhesisten die Risiken mit einer Spinalanästhesie vergleichbar seien.

Nach der Operation am sechzehnten Hospitalisationstag wurde die Patientin bezüglich Dekompensationszeichen regelmässig überwacht und die Nierenfunktionsparameter täglich gemessen. Am zweiten postoperativen Tag (achtzehnter Hospitalisationstag) wurde die Patientin nachts plötzlich soporös und schockiert mit nicht mehr messbarem Blutdruck aufgefunden. In Anbetracht des Alters und der Komorbiditäten wurde bei der Patientin kein Reanimationsversuch vorgenommen und die Patientin verstarb noch in der gleichen Nacht. Auf Wunsch der Angehörigen wurde keine Obduktion durchgeführt.

Als Todesursache kommen eine maligne Rhythmusstörung und/oder ein akuter Myokardinfarkt in Frage sowie eine massive Blutung oder eine fulminante Lungenembolie in Frage.

Die Histologie des Exzisats hatte keinen diagnostischen Wert, da das Material ungenügend war.

6.2. Drug-Disease-Interactions

6.2.1. Identifizierte Konflikte

Im Falle dieser Patientin mit einer Problemliste von neun ICD-10 Diagnosen konnten mit Hilfe von Dr. med. Verena Niggemeier Drug-Disease-Interaction Konflikte identifiziert werden, welche bei der Therapieplanung berücksichtigt werden mussten. Die folgende Liste soll die vielfältigen Dilemmasituationen des Falles auflisten und zeigen, wo im klinischen Management dieser mul-

timorbiden Patientin Schwierigkeiten auftraten. Wie im Verlauf geschildert (siehe oben), stellten sich auch in diesem Fall die Entscheidungen für die richtige Therapiemassnahmen als grosse Herausforderung dar, welche interdisziplinärer Absprache, Risikostratifizierung und Erfahrung bedurfte.

Aufstellung der Drug-Disease-Interactions

Drug/Treatment	Disease/Condition	Interaction
Antikoagulation bei NSTEMI	Makrohämaturie	Erhöhtes Blutungsrisiko
Antikoagulation bei Vorhofflimmern	Makrohämaturie	Erhöhtes Blutungsrisiko
Antikoagulation	Hohes Alter	Erhöhtes Blutungsrisiko
Antikoagulation	Diabetes mellitus	Erhöhtes Blutungsrisiko
Antikoagulation	Hypertonie	Erhöhtes Blutungsrisiko
Antikoagulation	Niereninsuffizienz	Erhöhtes Blutungsrisiko
Koronarangiographie	Akute oder chronische Niereninsuffizienz	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie Nierenversagen
Koronarangiographie	Hohes Alter	Peri- und postoperatives Mortalitätsrisiko
Indikation für Resektion des Blasen Tumors	Indikation für Antikoagulation	Blutungsrisiko vs. Thrombose
Operation	Niereninsuffizienz	Peri- und postoperatives Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko

Tabelle 3: Auflistung der Drug-Disease-Interactions der Patientin

6.2.2 Zeitliches Auftreten der Dilemmasituationen im Verlauf

Die Dilemmasituationen können zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlungsphase auftreten. Die meisten Konflikte stellten sich allerdings bereits auf der Notfallstation. Die Patientin kam wegen ihrer akut neu aufgetretenen Thoraxschmerzen, welche diagnostische und therapeutische Verfahren implizieren. Zudem brachte die Patientin auch eine medizinische Vorgeschichte mit vorbestehenden multiplen Krankheitsumständen und Medikamenten mit. Unter Anderem hatte die Patientin auch eine akute Makrohämaturie und Dysurie. Da letztere Symp-

tome aber nicht auf eine akute vitale Bedrohung mit schnellem Handlungsbedarf hinwiesen, wurden diese Symptome zunächst als zweitrangig eingestuft.

Im weiteren Verlauf der Hospitalisation traten dann behandlungsabhängige und behandlungsunabhängige Komplikationen auf. Das Auftreten des tachykarden Vorhofflimmerns mit Kreislaufinstabilität war wahrscheinlich Folge des Myokardinfarkts und der Herzinsuffizienz. Das Vorhofflimmern machte eine Trippleantikoagulation notwendig, welche aber im Konflikt mit der Makrohämaturie steht.

Die Verschlechterung der Nierenfunktion hatte Einfluss auf die Entscheidung weiterhin auf eine Koronarangiographie zu verzichten. Die Abklärung der Makrohämaturie mittels Zystoskopie brachte dann die Diagnose des blutenden Blasentumors. Neu kam der Konflikt zwischen operativer Resektion versus schlechter Nierenfunktion und drohender Dialysepflichtigkeit hervor, sowie bestehende Antikoagulation versus exspektatives Vorgehen bei bestehender Blutungsquelle. Im Hinblick auf die operative Resektion muss denn die Antikoagulation gestoppt und die Thrombozytenantiaggregation reduziert werden, wegen des peri- und postoperativem Blutungsrisiko.

Eine letzte Dilemmasituation war ethischer Natur. Als die Patientin postoperativ dekompenzierte, musste über die Reanimation entschieden werden.

6.2.3. Die wichtigsten zwei Dilemmasituationen

Wir werteten die Entscheidung zur Antikoagulation trotz bestehender Blutungsquelle und das Verzichten auf die Koronarangiographie, um kein kontrastmittelinduziertes Nierenversagen zu verursachen als die wichtigsten zwei Dilemmasituationen. Bei diesen Entscheidungen können die Konsequenzen verheerende und vital bedrohliche Komplikationen zur Folge haben. Dies sind Entscheidungen, welche auf dem Notfall durch Internisten unter Zeitdruck gefällt werden. Unter Zeitdruck ist die Entscheidungsfindung noch schwieriger als sie es ohnehin wäre.

6.2.4. Lösung und Dokumentation der Dilemmasituationen

Um die Konflikte zu lösen, mussten Kompromisse eingegangen werden, sowie gewisse Risiken in Kauf genommen werden. Insgesamt konnten zehn potentielle Interaktionen identifiziert werden, wobei insbesondere die Indikationen von Blutverdünnung und Koronarangiographie schwierige Dilemmasituationen verursachte.

Die Blutverdünnung wurde priorisiert, denn bei einer Verstärkung der Blutung wären Mittel zu deren Behandlung verfügbar gewesen. Zum Beispiel hätten Volumen oder Blutersatzprodukte

verabreicht werden können, die Blutverdünner hätten antagonisiert werden können oder die Blutungsquelle hätte operativ saniert werden können. Auf der anderen Seite hätte ein weiterer Herzinfarkt oder eine Thromboembolie raschere und fatalere Folgen gezeitigt, welche wahrscheinlich den baldigen Tod der Patientin bedeutet haben würden.

Der Verzicht auf die Koronarangiographie wurde gerechtfertigt durch das Sistieren der Thoraxschmerzen auf Gabe von Nitroglycerin. Wären die Thoraxschmerzen wieder aufgetreten, hätte man immer noch sekundär eine Katheterintervention durchführen können. Dies war jedoch nicht der Fall. Diese beiden Entscheidungen mussten auf der Notfallstation getroffen werden, es blieb somit keine Zeit für eine interdisziplinäre Absprache.

Die Verfahrensweisen bezüglich blutendem Blasentumor wurden dann mit Hilfe von Nierenspezialisten und Urologen koordiniert. Zur Operabilität der Patientin wurde eine anästhesiologische Beurteilung der Patientin eingeholt.

Aus der Dokumentation des Falles geht hervor, dass viele Rücksprachen mit spezialisierten Ärzten stattfanden. Bei Eintritt wurde mit den Kardiologen des Hauses und der zuweisenden niedergelassenen Kardiologin beschlossen, dass über die Koronarangiographie erst am nächsten Tag entschieden werden soll. Auch im Verlauf wurde immer wieder mit dem kardiologischen Konsiliardienst über das weitere Procedere diskutiert. Die Unsicherheit über die geplante Therapie wird in den Notizen durch das Wort „vorerst“ und Fragezeichen erkennbar. Auch die laufenden Änderungen der Gerinnungsmedikation zeigen, dass es keine klare Lösung für die Situation gab. Aus der Dokumentation wird auch ersichtlich, dass die verschiedenen Fachrichtungen sich teilweise uneinig waren. So waren die Nephrologen gegen eine sofortige Operation des Blasentumors, wegen schlechter Nierenfunktion. Und aus kardiologischer Sicht konnte nach NSTEMI nicht auf die Aspiringabe verzichtet werden, was ein Verzicht auf eine Operation bedeutet hätte. Die Urologen erwarteten unter Aspirin eine schwere Blutung und trieben deswegen die Resektion des blutenden Tumors voran.

7. Diskussion

Der Begriff der Drug-Disease-Interaction wird verwendet um die Interaktion zwischen einem Medikament und bestimmten Krankheiten oder medizinischen Bedingungen zu beschreiben (23). Diese Interaktion kann eine nützliche oder schädliche Auswirkung des Medikaments auf die Krankheit sein, aber Krankheit kann sich auch auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines Medikaments auswirken. Es können sich wie in diesem Fall auch zwei Behandlungsindikationen wie Antikoagulation und Resektion des Blasen Tumors gegenüberstehen, wofür dann eher der Begriff Behandlungs-Interaktion passend wäre.

Für die detaillierte Diskussion haben wir zwei Dilemmata ausgewählt, bei welchen eine Drug-Disease-Interaction vorliegt und die für die Patientin eine vitale Bedrohung oder hohes Risiko für eine gravierende Verschlechterung ihres Zustands darstellten. Bei der Analyse wurde versucht, die beiden sich gegenüber stehenden Begebenheiten zunächst einzeln zu beleuchten und anschliessend den Konflikt, bzw. die Dilemmata darzustellen. Da beide Dilemmata auf der Begebenheit des akuten Myokardinfarkts beruhen, welcher die stärkste Bedrohung für das Wohl der Patientin darstellte, folgt zuerst eine Beschreibung der ESC-Guidelines, wie in einem entsprechenden Fall von einem akuten NSTEMI vorgegangen werden sollte.

7.1. Procedere bei NSTEMI nach ESC-Guidelines

Wenn ein Patient mit akuten Thoraxschmerzen auf die Notfallstation kommt und der Verdacht auf einen NSTEMI besteht, sollte sich das diagnostische und therapeutische Procedere laut ESC-Guidelines für NSTEMI Management (24) folgendermassen abspielen:

Eine direkte EKG-Aufzeichnung ist wichtig, um die charakteristischen EKG-Veränderungen wie ST-Hebungen bei einem Myokardinfarkt zu identifizieren. Da bei einem NSTEMI definitionsgemäss ST-Hebungen fehlen, werden in diesem Fall sequentiell EKGs und Laborbestimmungen der kardialen Biomarkern durchgeführt. Mit dem Biomarker Troponin kann bei fehlenden typischen EKG-Veränderungen zwischen einem NSTEMI und einer instabilen Angina Pectoris unterschieden werden. Das Troponin steigt innerhalb von 4 Stunden nach Beginn der Symptomatik an und kann bis zu 2 Wochen erhöht bleiben. Bei fehlenden ST-Hebungen und erhöhtem Troponin ist formal die Diagnose eines NSTEMI erbracht. Des Weiteren sollte eine Echokardiographie durchgeführt werden um Differenzialdiagnosen wie Aortendissektion, Pulmonalembolie, Aortenstenose, Perikarderguss oder hypertrophe Kardiomyopathie auszuschliessen und um prognostische Variablen wie die linksventrikuläre systolische Funktion zu beurteilen. Der Goldstandard der Diagnostik und Therapie ist jedoch die Koronarangiographie, bei welcher mittels Kontrastmittelinjektion in die Koronararterien der Verschluss dargestellt werden kann und im

selben Eingriff eine Intervention (PCI) durch Ballondilatation oder Stentimplantation vorgenommen werden kann.

Zur antiischämischen medikamentösen Therapie können z.B. Nitrate für die Vasodilatation der Koronarien und die Senkung des Sauerstoffverbrauchs im Myokard verabreicht werden. Ebenso reduzieren Betablocker den Sauerstoffverbrauch des Muskels und vermindern die Wirkung zirkulierender Katecholamine und damit den Stress für das Herz. Ihr Gebrauch wird jedoch kontrovers diskutiert. Bei einer kürzlich publizierten systematischen Review ergab sich keine Evidenz für einen positiven Effekt einer Betablockade innerhalb der ersten 8 Stunden bei akutem Koronarsyndrom. Die Blutverdünnung mittels Antithrombintherapie und Antikoagulation soll weitere thrombotische und embolische Ereignisse verhindern. Damit kauft man sich allerdings das Risiko von Blutungen ein.

Die Revaskularisation findet durch eine perkutane Koronarintervention (PCI) bei der Koronarangiographie oder durch eine Bypass-Operation statt. In den Guidelines wird empfohlen, bei Patienten über 75 Jahren unter Rücksicht auf die Lebenserwartung, Komorbiditäten, Lebensqualität und Patientenwunsch individuelle Therapiekonzepte anzufertigen. Ältere Patienten haben generell mehr Nebenwirkungen, im Besonderen ein erhöhtes Blutungsrisiko und erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz und Nierenversagen. Dennoch sollte auch bei Älteren eine invasive Therapie in Betracht gezogen werden, da sie unter vorsichtiger Risikoabwägung durchaus davon profitieren können.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wird auf Grund der extensiveren Atherosklerose empfohlen, einen medikamentenbeschichteten Stent zu implantieren um einen erneuten Verschluss abzuwehren. Weiter soll die Nierenfunktion überprüft werden, um eine Akkumulation von Gerinnungshemmern zu verhindern. Die antithrombotische Therapie soll aber gleichermassen durchgeführt werden wie bei Patienten ohne Diabetes. Bei allen NSTEMI sollte ein Screening der Blutglukose durchgeführt werden, da 37% der NSTEMI-Patienten einen bekannten oder noch nicht bekannten Diabetes haben.

7.2. Dilemma Antikoagulation versus Makrohämaturie

Die Empfehlungen für die Blutverdünnung bei NSTEMI aus den ESC-Guidelines (24) werden hier zusammengefasst:

Plättchenaggregationshemmer

Als Plättchenaggregationshemmer stehen Aspirin, P2Y-Rezeptor-Inhibitoren wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor zur Auswahl.

Aspirin soll allen Patienten ohne Kontraindikation gegeben werden. P2Y-Inhibitoren sollen ebenfalls sobald als möglich verabreicht werden, wenn keine Kontraindikationen wie Blutungsrisiken bestehen. Ohne gegebene Kontraindikationen sollen alle NSTEMI-Patienten eine Duale Antiplatelet Therapy (DAPT) mit Aspirin plus P2Y-Inhibitor bekommen. Bei Hochrisikopatienten, welche bereits unter DAPT stehen, kann zusätzlich ein Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor gegeben werden, allerdings erhöht sich dabei das Blutungsrisiko und die Verabreichung sollte sorgfältig abgewogen werden.

Clopidogrel wird zusätzlich zu Aspirin verabreicht und reduziert die Inzidenz von kardiovaskulären Todesfällen, erneuten Myokardinfarkten oder Schlaganfällen bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris im Vergleich zu einer Aspirinmonotherapie. Jedoch wird durch den Zusatz die Inzidenz von Major-Bleeding höher. Je nach Risikoprofil ist aber für die DAPT eher Ticagrelor oder Prasugrel zu bevorzugen. Clopidogrel muss durch CYP-Enzyme zum aktiven Metaboliten konvergiert werden. Somit hat es das Potential zu Interaktionen mit CYP-Hemmer oder Induktoren. Clopidogrel ist für alle Patienten empfohlen, welche die neueren P2Y-Inhibitoren Ticagrelor und Prasugrel nicht nehmen können.

Ticagrelor ist empfohlen bei Patienten mit moderatem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse anstelle von Clopidogrel. In Bezug auf das Blutungsrisiko hat Ticagrelor gegenüber Clopidogrel keine signifikanten Vorteile, obwohl es eines der neueren P2Y-Inhibitoren ist. Das Risiko für ein Minor-Bleeding ist sogar erhöht. Es hat jedoch den Vorteil, dass die Substanz bereits in aktiver Form vorliegt, einen Beginn der Wirkung innerhalb von 30 Minuten hat und eine reversible Plättcheninhibition aufweist.

Prasugrel ist bei Diabetikern mit geplanter PCI empfohlen, welche noch keinen anderen P2Y-Inhibitor erhalten haben. Prasugrel inhibiert die Aggregation stärker, aber erhöht dafür im Vergleich zu Clopidogrel das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen und Major-Bleeding. Prasugrel wird wie Clopidogrel als Prodrug verabreicht und muss zuerst metabolisiert werden. Trotzdem weist es einen Wirkbeginn innerhalb von 30 Minuten auf, im Gegensatz zu Clopidogrel, das erst nach 2 bis 4 Stunden wirkt.

Glycoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren bringen einen Vorteil bei Patienten, die bereits unter DAPT stehen und bei denen eine Hochrisiko-PCI durchgeführt wird, aber ohne erhöhtes Risiko für eine Blutung. Dabei wirken sie der Bildung von Katheterthromben entgegen. Wie schon erwähnt wird aber durch die zusätzliche Medikation das Risiko für Major-Bleeding-Komplikationen erhöht. Das Medikament ist daher nicht zur routinemässigen Anwendung vor Angiographien oder anderen invasiven Behandlungsstrategien empfohlen.

Antikoagulantien

Die Antikoagulantien, welche bei NSTEMI verwendet werden, sind Heparin (Enoxaparin), Faktor-Xa-Inhibitoren wie Rivaroxaban und Fondaparinux, und Thrombininhibitoren wie Dabigatran oder Bivalirudin.

Laut ESC-Guidelines ist es empfohlen, Antikoagulantien in Kombination mit DAPT zu verabreichen, da die Kombination von Thrombozytenhemmern und Antikoagulantien erwiesenermaßen effektiver ist als die Therapie mit nur einer Medikamentengruppe.

Die duale Antiplättchentherapie wird über 12 Monate weitergeführt, wobei die Antikoagulation nur für die Akutphase nach dem ischämischen Ereignis gedacht ist.

Fondaparinux, der indirekte Faktor-Xa-Inhibitor, verhindert die Thrombinproduktion und ist sehr potent. Beim akuten Koronarsyndrom ist die tägliche Verabreichung von Fondaparinux empfohlen. Das günstige Risikoprofil dieses Medikaments beinhaltet eine vergleichbare Senkung des Risikos für Myokardinfarkt, Tod oder refraktäre Ischämie wie unter Enoxaparin, verursacht aber nur halb so viele Major-Bleedings, woraus auch die reduzierte Langzeitmortalität resultiert. Somit fällt die erste Wahl eines Antikoagulans wegen der hohen Sicherheit auf Fondaparinux. Bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) ist das Medikament allerdings kontraindiziert und das Ausweichen auf unfraktioniertes Heparin (UFH) wird empfohlen, da ein besseres Monitoring mit aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) möglich ist und im Falle einer Blutung eine rasche Antagonisierung mittels Protamin erreicht werden kann.

Als Alternative können unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin verwendet werden. *Niedermolekulares Heparin* hat viele Vorteile gegenüber UFH, nämlich fast komplette Absorption bei subkutaner Injektion, wenig Proteinbindung und daher eine berechenbare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es kann allerdings bei verminderter renaler Funktion akkumulieren und das Blutungsrisiko steigern. Die Effizienz und Sicherheit unterscheidet sich jedoch nicht signifikant. Enoxaparin ist den Guidelines zufolge empfohlen, wenn Fondaparinux nicht verfügbar ist.

Unfraktioniertes Heparin wird bei subkutaner Applikation schwach absorbiert, es muss daher intravenös als Bolus verabreicht werden. UFH hat ein enges therapeutisches Fenster, was das Blutungsrisiko ebenfalls erhöht, da es schwierig einzuschätzen ist. UFH ist empfohlen, wenn Fondaparinux und Enoxaparin nicht verfügbar sind.

Bivalirudin ist ein direkter Thrombin-Inhibitor und verhindert die Konversion von Fibrinogen zu Fibrin. Die Substanz bindet nicht an Plasmaproteine, somit ist der antikoagulative Effekt gut vorherzusagen. Fürs Monitoring kann aPTT und ACT (Activated Clotting Time) benutzt werden, da die Werte mit dem Effekt gut korrelieren. Als Alternative zu UFH bei PCI wird Bivalirudin in Kombination mit GPIIb/IIIa-Rezeptorinhibitor zur Prävention von ischämischen Ereignissen während der Intervention empfohlen. Verglichen mit der Kombination aus UFH plus GPIIb/IIIa-

Rezeptorinhibitoren verursacht das neu auf den Markt gekommene Bivalirudin signifikant weniger Major-Bleeding Komplikationen.

Neue Antikoagulantien sind in Untersuchung, die meisten sind aber für die sekundäre Prävention der koronaren Herzkrankheit gedacht und nicht für die initiale Phase der Gerinnungshemmung. Dazu zählen Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran.

Eine Trippel-Therapie mit DAPT plus ein Vitamin-K-Antagonist wie Marcoumar ist bei Vorhofflimmern oder mechanischen Herzklappen indiziert. Allerdings erhöht sich dadurch das Blutungsrisiko um ein Drei- bis Vierfaches, und die Gerinnung muss sorgfältig monitorisiert werden. Das Management dieser Patienten ist eine echte Herausforderung, da die antikoagulative Medikation auf hohem Level für die akute Phase und Langzeitbehandlung nötig ist.

Die Wahl der antithrombotischen Medikamente soll auf jeden Patienten einzeln abgestimmt werden und die Präparate mit dem passenden Effizienz-Sicherheits-Profil verwendet werden.

Blutungsrisiko unter Antikoagulation

Die antithrombotische Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlung eines NSTEMI und soll verhindern, dass weitere ischämische Ereignisse stattfinden. Die Plättcheninhibition wird sogar bis 12 Monate nach dem Infarkt empfohlen. Das grösste Problem dabei stellt jedoch das damit iatrogen erhöhte Blutungsrisiko dar.

Für die Quantifizierung des Risikos für eine Blutung könnte ein Risikoscore zu Rate gezogen werden um abzuwägen, welche Medikamente verabreicht werden sollen, damit der potentielle Benefit der Behandlung potentiellen Schaden für den Patienten überwiegt und ihm mit der Behandlung möglichst wenig oder kein Schaden zugefügt wird. Der CRUSADE Bleeding-Score (25) hilft dabei, dieses spezifische Risiko für ein in-hospital Major-Bleeding nach einem NSTEMI, der nach den Guidelines mit antithrombotischer Therapie und katheterbasierter Intervention behandelt wurde, zu eruieren. Dabei werden die Werte des Hämatokrits, der Kreatinin-clearance, die Herzfrequenz, der Blutdruck, das Alter sowie ein bestehender Diabetes mellitus, frühere vaskuläre Krankheiten oder Anzeichen von einer kongestiven Herzinsuffizienz zu einem Score zusammen gerechnet. Daraus kann der Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit eines Major-Bleedings während der Hospitalisation abgelesen werden. Für die Patientin in diesem Fallbeispiel würde dieser Score folgendermassen aussehen:

CRUSADE Bleeding Score Calculator

INTRODUCTION

CALCULATOR

ABOUT

REFERENCES

LINKS

DISCLAIMER

DOWNLOADS

Last Updated: March 2008

Enter values in drop-down boxes below:

Baseline Hematocrit ?	31 – 33.9	Prior Vascular Disease ?	Yes
GFR: Cockcroft-Gault ?	16 – 30 <small>Calculate GFR</small>	Diabetes Mellitus	Yes
Heart rate on admission	71 – 80	Signs of CHF on admission ?	No
Systolic blood pressure on admission	121 – 180	Sex	Female

[Clear Selections](#)

<p>CRUSADE Bleeding Score ?</p> <p>64</p> <p>Very High Risk</p>	<p>Risk of In-Hospital Major Bleeding ?</p> <p>18.6%</p>
--	--

Palm OS and Pocket PC versions of this calculator are available on the [downloads page](#).

Funding Source: This website is supported by [Washington University's Mentors in Medicine Research Grant](#). The CRUSADE Registry was supported by the Schering-Plough Corporation. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership and Millennium Pharmaceuticals, Inc. also provided additional funding support this work.

Abbildung 4: CRUSADE-Bleeding-Score der Patientin (www.crusadebleedingscore.org)

Wie der Online-Rechner bereits aussagt, ist bei der Patientin in diesem Fall das Risiko mit 18.6% sehr hoch für ein Major-Bleeding, wobei dieses in der CRUSADE-Studie definiert ist als eine intrakranielle Hämorrhagie, retroperitoneale Blutung, Hämatokritabfall um 12% oder wenn eine Erythrozytentransfusion notwendig wird bei einer bestätigten Blutung (25).

Es stellte sich also die Frage, wie diese Patientin sicher antikoaguliert werden könnte, ohne dass sie eine Major-Bleeding Komplikation erfahren wird. In der CRUSADE-Publikation (25) wird auf den Einfluss der antithrombotischen Medikamente auf das Blutungsrisiko beschrieben (Abbildung 5). In den ESC Guidelines wird zwar ebenfalls darauf hingewiesen, dass mit der Anzahl und Höhe der Dosierung der antithrombotischer Medikamente das Risiko für ein Major-Bleeding zunimmt (24) und innerhalb der ersten 30 Tagen am höchsten ist, jedoch wird nicht anhand eines verlässlichen Scores eine Empfehlung zur Medikamentenwahl oder Dosisanpassung abgegeben. Die einzigen konkreten Empfehlungen sind die Präferenz von Bivalirudin vor einer PCI gegenüber anderen Blutverdünnern und die Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren zur Verhinderung einer Blutung bei Patienten mit gastrointestinalen Hämorrhagien. Ansonsten wird nur darauf verwiesen, die Medikation dem Risikoprofil anzupassen und sicherere Medikamente zu wählen.

Beim Auftreten eines Minor-Bleedings soll die Komplikation möglichst ohne das Absetzen der antithrombotischen Medikamente behoben werden und bei Major-Bleeding die Medikamente gestoppt und antagonisiert werden.

Aber wie soll nun genau entschieden werden, welche Gerinnungshemmung am besten sind für diese Patientin mit sehr hohem Risiko für ein Major-Bleeding, die aber dennoch eine antithrombotische Therapie wegen ihres NSTEMI benötigt? Zudem ist der NSTEMI bei der Patientin unter dualer Thrombozytenantiaggregation mit Aspirin und Plavix (Clopidrogel) aufgetreten.

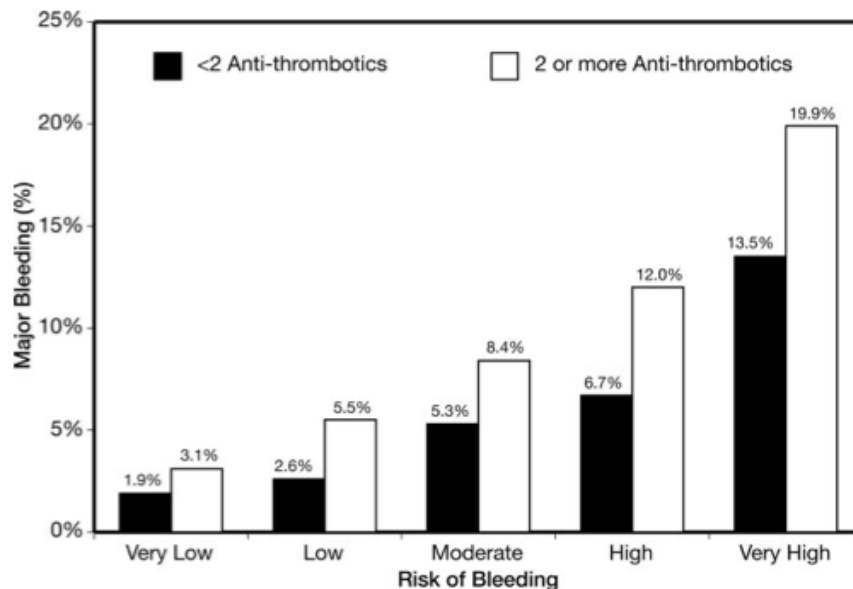


Abbildung 5: Zusammenhang Risiko für Blutung und antithrombotische Medikamente

Makrohämaturie als Hinweis auf Blutung

Die Definition von Blutungen gemäss der TIMI-Study-Group lautet folgendermassen: Minor-Bleeding ist definiert als ein beobachteter Blutverlust und Abfallen des Hämoglobins um 30-50g/l oder ein Abfallen des Hämoglobins um 40g/L (oder mehr) ohne sichtbaren Blutverlust. Ein Major-Bleeding wird im selben Paper definiert als intrakranielles oder klinisch signifikantes Zeichen einer Hämorrhagie mit Hämoglobinabfall über 50g/l oder Hämatokritabfall über 15%. (26) Man bemerke, dass diese Definition von Major-Bleeding nicht kongruent zu derjenigen der CRUSADE-Publikation (25) ist.

Die zweite Problematik, welche die Frage nach der richtigen Antikoagulation verschärft, ist die Tatsache, dass die Patientin bereits seit mehreren Tagen eine Makrohämaturie hat. Diese deutet auf eine bereits vor dem ischämischen Ereignis und dessen Behandlung vorhandene Blutungsquelle im Urogenitaltrakt hin. Die Liste der Differenzialdiagnosen bei Hämaturie ist lang. Sie geht von Tumoren und Nierensteinen über Nierenschädigungen, Nephritiden und Infektio-

nen bis hin zu Gerinnungsstörungen und Traumata. In diesem Fallbeispiel könnte die Hämaturie durch eine Aspirin induzierte Papillennekrose der Niere entstanden sein (27). Die zusätzlich stark eingeschränkte Nierenfunktion der Patientin verstärkt den Verdacht auf eine renale Ursache. Da die Patientin bereits vorgängig mit Clopidogrel und Aspirin langfristig behandelt war, könnte auch eine Blutungskomplikation in Form eines Minor-Bleeding auf Grund der Blutverdünnung vermutet werden.

In einer australischen Studie von Satasivam aus dem Jahr 2012 (28) wurde der Zusammenhang zwischen Antikoagulation und Hämaturie untersucht und herausgefunden, dass 53% der Patienten welche mit Makrohämaturie auf die Notfallstation kamen, unter einer oralen Antikoagulation standen. Die Antikoagulation war assoziiert mit dem Bedarf einer Intervention in Form von Blasenspülung zur Elimination der Koageln und längeren Hospitalisationszeiten. Patienten mit DAPT hatten insgesamt schwerere Hämaturien. Zurzeit sei aber erst wenig Evidenz zur Anleitung für das beste Management von Patienten mit Hämaturie unter Antikoagulation vorhanden. Am wichtigsten sei aber die Einschätzung der Risiken für Blutungen und Thromboembolien und die Abklärung der Ursache.

Konflikt

Die Tatsache, dass eine Blutungsquelle vorliegt, stellt die Antikoagulation in Frage. Sie ist zwar nicht per se eine Kontraindikation, aber sicherlich ein Warnzeichen für das erhöhte Blutungsrisiko. Dabei sollte überlegt werden, ob die Antikoagulation reduziert werden kann, ohne die Patientin dabei in Gefahr eines erneuten ischämischen Ereignisses zu bringen. Das Abwägen von Risiko und Nutzen der Therapie ist für die Patientin überlebenswichtig und die falsche Entscheidung kann fatale Folgen haben. Wäre die Patientin monomorbid, würden sich derartige Fragen nicht stellen und die ärztliche Entscheidung könnte klar anhand der Guidelines gefällt werden. In diesem Fall ist es aber nötig das Problem interdisziplinär zu diskutieren, auf Erfahrung zurückzugreifen und mittels Risikostratifikationen sorgfältig zu eruieren, welche Behandlung der Patientin den mutmasslich grössten Benefit versus Schaden bringt.

In diesem Fall wurde die Diagnostik zur Abklärung der Makrohämaturie vorangetrieben, um die Ursache baldmöglichst zu beheben und die antithrombotische Therapie mit Aspirin und Clopidogrel (Plavix) wurde vorerst weitergeführt. Wegen Persistenz der Hämaturie entschied man sich dann doch für ein Absetzen des Clopidogrels und später auch des Aspirins. Jedoch kam es bei der Patientin ein paar Tage nach dem NSTEMI zu tachykardem Vorhofflimmern, welches wieder eine erweiterte Antikoagulation nötig machte (29). Initial wurde eine therapeutische Heparinisierung begonnen, im Verlauf wurde auf eine Triple-Antikoagulation mit Aspirin, Clopidogrel und Marcoumar umgestellt. Mit dem zusätzlichen Vitamin-K-Antagonisten erhöht sich auch das Blutungsrisiko um das Drei- bis Vierfache (24). Bei unserer Patientin wurde die

Ursache für die Hämaturie mittels einer zystoskopischen Untersuchung gefunden, wobei es sich um einen Blasentumor handelte.

Dieses Beispiel zeigt, dass die therapeutischen Bedürfnisse der älteren multimorbiden Patienten nicht so einfach zu handhaben sind. Oft stehen Indikationen und Komorbiditäten im Konflikt miteinander und es ist eine Herausforderung abzuwägen ob mit einer Intervention begonnen werden sollte oder ob diese grösseren Schaden als Nutzen bringt. Die Gefahr einer lebensbedrohlichen Hämorrhagie und die Gefahr eines ischämischen Ereignisses durch eine Thrombusbildung stehen einander gegenüber und die Therapiestrategien sind genau gegenteilig. Auch die Risikofaktoren, beziehungsweise die Risikostratifizierung für Blutung und Ischämien überlappen sich (24) und die Patientin ist beiden Gefahren ausgesetzt.

Jedoch belegen die Zahlen interessanterweise, dass die Raten von Blutungskomplikationen in den letzten Jahren abgenommen haben, obwohl öfter und auch aggressivere pharmakologische Therapien mit dualer oder Tripelantikoagulation angewandt wurden. Dies lässt vermuten, dass die Ärzte sich dieses Risikos bewusst sind und die Managementstrategien der akuten Koronarsyndrome angepasst haben (24).

7.3. Dilemma Koronarangiographie versus Niereninsuffizienz

Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard der Diagnostik bei der koronaren Herzkrankheit (24). Dabei wird ein Linksherzkatheter über die Femoralarterie bis in die Koronarien geführt, wo dann Kontrastmittel appliziert wird und die Herzkranzgefäße mitsamt der Stenose dargestellt werden können. Auch bei Verdacht auf einen Non-ST-Elevation Myokardinfarkt ist eine solche invasive Koronarangiographie indiziert (24), welche einerseits von diagnostischer Bedeutung für die Lokalisation und die Beurteilung des Schweregrads der Stenose ist. Andererseits erlaubt sie, eine direkte Intervention (PCI) vorzunehmen, indem ein Stent implantiert oder mit einem Ballon das Gefäß dilatiert werden kann. Ist der Patient aber bereits mit Clopidogrel vorbehandelt, wie in diesem Fallbeispiel, erhöht sich wiederum das periinterventionelle und 30 Tage postinterventionelle Blutungsrisiko (24, 30). Es ist aber laut ESC-Guidelines empfohlen (24), bei Patienten, welche bereits eine DAPT erhalten und ein niedriges Blutungsrisiko haben, zusätzliche vor der Katheterintervention GP-IIa/IIIb-Inhibitoren hinzuzufügen.

Kontrastmittelinduzierte Nephropathie

Die röntgenkontrastmittelinduzierte Nephropathie (RCIN) ist definiert als akute Verschlechterung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe, welche nicht durch andere Ursachen erklärbar ist. Zur Quantifizierung dient der Wert des Serumkreatinins, welcher um 0.5mg/dl oder um

12% innerhalb 48 Stunden nach Kontrastmittelinjektion angestiegen sein muss. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer bestehenden chronischen Niereninsuffizienz. Die Pathophysiologie ist nicht klar verstanden, es wird aber vermutet, dass durch die reflektorische Vasokonstriktion eine Ischämie entsteht und das jodhaltige Kontrastmittel direkt toxisch auf die Tubuluszellen wirkt. Für diese akute Nierenschädigung gibt es keine effektive Therapie, also ist es umso wichtiger diese präventiv zu verhindern. 12-14% aller Patienten, die im Spital eine akute Nierenschädigung erleiden bekommen diese aufgrund einer vorhergehenden Kontrastmittelgabe. Bei Patienten mit vorgängig bereits eingeschränkter Nierenfunktion beträgt die Inzidenz einer progressiven Verschlechterung bis zu 42%. Je schlechter die Nierenfunktion, desto höher ist das Risiko für eine RCIN. Assoziierte Risikofaktoren sind Diabetes, höheres Alter, Hypotension, tiefer Hämatokrit, Volumendepletion, Gebrauch von NSAR, erhöhte Kreatinkinase, kongestives Herzversagen und das weibliche Geschlecht, sowie eine insgesamt reduzierte renale Funktion. Ebenfalls beeinflussend ist die Menge des verabreichten Kontrastmittels. Zur Risikostratifizierung für die Entwicklung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie kann man ebenfalls einen Risikoscore nach Mehran R et al. erheben (24, 31, 32).

Mit den Werten der Patientin im Fallbeispiel konnte dieser Risk-Score erstellt werden (Abbildung 6)

A Risk Score To Predict Contrast-Induced Nephropathy		
Risk Factors	Select Values Here	Risk Score
Age (yrs)	86	4
Gender	Female	See GFR
Is The Patient African-American?	No	See GFR
Is Hypotension Present?*	No	0
Is Intra-Aortic Balloon Pump Present?	No	0
Congestive Heart Failure**	No	0
Hematocrit	32	3
Diabetes	Yes	3
Volume Of Contrast Medium Used in cc	0-100	1
Serum Creatinine in mg/dl	1.5	See GFR
Glomerular Filtration Rate Index (GFR)	35.0	4
Risk of Contrast-Induced Nephropathy	26.1%	15
Risk of Need For Dialysis	1.09%	15

Mehran R et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2004;44:1393-1399.
 Data Source: Columbia University Medical Center Interventional Cardiology Data Base
 *Hypotension = systolic blood pressure <80 mmHg for at least 1 hr requiring inotropic support or intra-aortic balloon pump support within 24 hr periprocedurally.
 **CHF = congestive heart failure class III/IV by New York Heart Association and/or history of pulmonary edema.
 Web calculator design and HTML transfer by Dr. John Coyle, 2006.

Abbildung 6: Risiko für kontrastmittel-induzierte Nephropathie für die Patientin (www.zunis.org)

Hier gilt es nun ebenfalls wieder, die Risiken für einen allfälligen Nierenschaden gegen die Vorteile der Koronarangiographie abzuwägen.

In einer Review der Guidelines der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) über das Vermeiden von kontrastmittelinduzierter Nephropathie (33) und einem Review des World Journal of Cardiology (31) sind verschiedene Ansätze aufgeführt, um das Risiko zu verkleinern. Dazu gehören gute prophylaktische Hydratation mit isotoner Kochsalzlösung, die Verwendung von kleinen Dosen und iso-osmolarem Kontrastmittel. Die orale Prophylaxe für Hochrisikopatienten mit Acetylcystein, Vitamin C, Statinen, Natriumbikarbonat und prophylaktische Hämofiltration sind umstrittene Massnahmen und nicht klar evidenzbasierte Methoden. Es fragt sich auch, ob zusätzliche Medikamente zur ohnehin schon langen Arzneimittelliste der Patientin nicht per se ein erhöhtes Risiko darstellen und zu einem schlechteren Outcome der gesamten Situation führen.

Konflikt

Würde die Koronarangiographie durchgeführt werden und die Patientin würde darauf ein akute Nierenschädigung erleiden, hätte die Patientin vorübergehend ein weiteres Problem. Dieses akute Nierenversagen ist zwar in den meisten Fällen transient und die Funktion erholt sich nach 3-5 Tagen wieder. Jedoch besteht die Gefahr für eine Chronifizierung und Dialysepflichtigkeit (34). Gerade bei dieser Patientin in kritischem oder reduziertem Allgemeinzustand und diversen anderen gesundheitlichen Problemen, will gut überlegt sein, ob ihr eine solche allfällige Verschlechterung zugemutet werden kann. Nur ganz am Rande wird in der einschlägigen Literatur das Überprüfen der tatsächlichen Indikation und allenfalls das Verzichtens auf eine Koronarangiographie bei hohem Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie erwähnt.

Da 30-40% der Patienten mit einem NSTEMI auch eine renale Dysfunktion vorweisen, wird auch in den ESC Guidelines für NSTEMI (24) auf das Risiko einer CIN hingewiesen und eine genaue und sorgfältige Erhebung einer Risk-Benefit-Ratio empfohlen, bevor eine invasive Diagnostik und Therapie eingeleitet wird.

Der Konflikt Rettung von Herzgewebe und -funktion gegen Nierenversagen impliziert an sich, alles für das Organsystem zu unternehmen, dessen Versagen die akute vitale Bedrohung des Patienten darstellt. Da ein Nierenversagen per se nicht einen unmittelbar lebensbedrohlicher Zustand darstellt und mittels Dialyse die Nierenersatzfunktion gewährleistet werden könnte, wäre die Priorität klar die Herzkatheterintervention und Koronarangiographie. Weitere Faktoren verwischen aber die Klarheit dieser Entscheidung. Was, wenn die Nierenfunktion vorgängig schon stark eingeschränkt ist und das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie sehr gross ist? Wenn der Patient nur noch eine Niere hat? Wenn die Thoraxschmerzen unter der Gabe von antiischämischer Medikation wieder rückläufig sind? Wenn die Ischämie sich nur auf einen kleinen Teil des Herzgewebes beschränkt? Wenn der Allgemeinzustand des Patienten

sehr schlecht ist? Wenn der Patient hochbetagt ist? Da ältere Menschen ein höheres Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie haben, soll man eher auf die Angiographie verzichten und hoffen, dass die kardiale Funktion sich selber wieder erholt? Wie viel Bedeutung ist den einzelnen Faktoren zuzumessen und was geschieht, wenn sie kombiniert vorliegen? Ab wann ist eine Koronarangiographie mit Intervention ohne Rücksicht auf renale Schädigung unbedingt durchzuführen? Ab welchen Risikowerten kann überhaupt in Erwägung gezogen werden, darauf zu verzichten? Würde man bei einem jüngeren Patienten mit akutem Koronarsyndrom und schlechter Nierenfunktion eine akute Nierenschädigung in Kauf nehmen, um von der kardialen Leistung so wenig wie möglich einzubüßen?

Genaue Empfehlungen zum Vorgehen in dieser Dilemmasituation wären dringend nötig, sind aber offensichtlich sehr schwierig zu erstellen, da der Allgemeinzustand des betreffenden Patienten und das Gefüge aller vorhandenen Krankheiten die Entscheidung pro oder contra Koronarangiographie gewichtig beeinflussen. So bleibt es dem betreuenden Arzt überlassen, das Gesamtbild des Patienten individuell zu evaluieren und sich entweder für oder gegen eine Kontrastmittelbelastung zu entscheiden.

Aber auch ethische Aspekte müssen berücksichtigt werden. Ist es gerechtfertigt einem Patienten überhaupt die Intervention mit einem Herzkatheter zu verwehren, wenn diese doch indiziert wäre? Darf auf der anderen Seite das Prinzip des Nicht-Schadens des hippokratischen Eids verletzt werden und bei sehr hohem bekanntem Risiko für eine Nierenschädigung die Angiographie durchgeführt werden?

Die Patientin in diesem Fall war unter der antiischämischen Therapie mit Nitroglycerin beschwerdefrei. Da sie keine pektanginösen Symptome mehr hatte, wurde auf die Koronarangiographie wegen der schlechten Nierenfunktion vorerst bis auf weiteres verzichtet. Dies scheint in diesem Fall die vernünftige Entscheidung gewesen zu sein, da das Herzmuskelgewebe ohne andauernde pektanginöse Schmerzen ausser Gefahr zu sein schien. Dieser Entscheid wird durch die Tatsache bestärkt, dass die Nierenfunktion im Verlaufe der nächsten Tagen weiterhin abnahm und das Serumkreatinin anstieg.

8. Schlussfolgerungen

Während Spitäler, Kliniken und Hausarztpraxen voller multimorbider Patienten sind, scheint die medizinische Literatur und Forschung erstaunlicher noch nicht in die gleiche Richtung zu ziehen. Erstaunlicherweise ist bei vielen Studien das Alter und/oder die Multimorbidität ein Ausschlusskriterium für Probanden, obschon schlussendlich genau diese Patientengruppe die Therapien bekommen wird. Das Phänomen der Multimorbidität schient erst in letzter Zeit Thema der Forschung geworden zu sein und taucht bisher in der Literatur eher in deskriptiver Form auf. Gezielte Lösungsansätze im Umgang mit Multimorbidität sind rar und Guidelines zum Patientenmanagement bei Dilemmasituationen sind kaum verfügbar (35). Zu unserer Patienten konnten auf PubMed keine klärenden wissenschaftlichen Studien oder Guidelines gefunden werden, welche die Dilemmasituationen aufgelöst werden. Viele Autoren verfassten aber Publikationen, in welchen genau das Fehlen solcher Hilfestellungen bemängelt wird. Es wird gefordert, die wachsende Patientengruppe der älteren multimorbiden Patienten in klinische Studien einzubinden oder gar gezielt die Drug-Disease-Interactions zu untersuchen.

Als Hilfestellung braucht es für die häufigsten Erkrankungen und Dilemmasituationen gezielte Studien, welche durch wissenschaftlich erarbeitete Resultate die Entscheidungsfindung erleichtern. Darüber hinaus sollen Möglichkeiten wie interdisziplinäre Beurteilung der Patienten und gezielte Sensibilisierung sowie Schulung weiterhin gefördert und ausgebaut werden.

Aber nicht nur die fachlichen Aspekte der medizinischen Behandlung sind von Bedeutung, sondern auch das Einbeziehen der Patienten in die Entscheidungen und das Selbstmanagement der chronischen Krankheiten, das Koordinieren der langfristigen ambulanten medizinischen Betreuung beim Hausarzt und den verschiedenen Spezialisten, so wie auch die soziale Betreuung unselbstständiger Patienten ausserhalb des Spitals, zu Hause oder in Pflegeeinrichtungen. Gute Medizin kann nur dann praktiziert werden, wenn der Patient mit allen Diagnosen und Umständen ganzheitlich betrachtet wird.

9. Abbildungen

1. Schweiz. Statistisches B, Schweiz. Bundesamt für S, Suisse. Bureau de S, Suisse. Office Fédéral de la S. Statistisches Jahrbuch der Schweiz = Annuaire statistique de la Suisse. Statistisches Jahrbuch der Schweiz = Annuaire statistique de la Suisse. 2013. Seite 24.
2. Rizza A, Kaplan V, Senn O, Rosemann T, Bhend H, Tandjung R. Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project. BMC Fam Pract. 2012;13:113. PubMed PMID: 23181753. Pubmed Central PMCID: Pmc3557138. Epub 2012/11/28. eng.
3. Original aus Patientenakte
4. <http://www.crusadebleedingscore.org> (6.Aug.2013)
5. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009 Apr 14;119(14):1873-82. PubMed PMID: 19332461. Epub 2009/04/01. eng.
6. <http://www.zunis.org/Contrast-Induced%20Nephropathy%20Calculator2.htm> (21.Aug.2013)

10. Literaturverzeichnis

1. Duden-Online. 17.00 Uhr 26.8.2013. Available from: <http://www.duden.de/rechtschreibung/Dilemma>.
2. Markun S, Holzer BM, Rodak R, Kaplan V, Wagner CC, Battegay E, et al. Therapeutic conflicts in emergency department patients with multimorbidity: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(10):e110309.
3. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2011;61(582):e12-21.
4. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009;7(4):357-63.
5. Rizza A, Kaplan V, Senn O, Rosemann T, Bhend H, Tandjung R. Age- and gender-related prevalence of multimorbidity in primary care: the Swiss FIRE project. *BMC Fam Pract*. 2012;13:113.
6. Schneider F, Kaplan V, Rodak R, Battegay E, Holzer B. Prevalence of multimorbidity in medical inpatients. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13533.
7. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama*. 2005;294(6):716-24.
8. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30556.
9. Fortin M, Soubhi H, Hudon C, Bayliss EA, van den Akker M. Multimorbidity's many challenges. *Bmj*. 334. England2007. p. 1016-7.
10. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-9.
11. Schweiz. Statistisches B, Schweiz. Bundesamt für S, Suisse. Bureau de S, Suisse. Office Fédéral de la S. Statistisches Jahrbuch der Schweiz = Annuaire statistique de la Suisse. Statistisches Jahrbuch der Schweiz = Annuaire statistique de la Suisse. 2013.
12. Ekdahl AW, Hellstrom I, Andersson L, Friedrichsen M. Too complex and time-consuming to fit in! Physicians' experiences of elderly patients and their participation in medical decision making: a grounded theory study. *BMJ Open*. 2012;2(3).
13. Ose D, Mahler C, Vogel I, Ludt S, Szecsenyi J, Freund T. Let's talk about medication: concordance in rating medication adherence among multimorbid patients and their general practitioners. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:839-45.
14. Ridley DT. Jehovah's Witnesses' refusal of blood: obedience to scripture and religious conscience. *J Med Ethics*. 1999;25(6):469-72.
15. Bauer WC. Charta zur ärztlichen Berufsethik. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2003;84:2339 und 47-9.
16. Muramoto O. Bioethics of the refusal of blood by Jehovah's Witnesses: Part 1. Should bioethical deliberation consider dissidents' views? *J Med Ethics*. 1998;24(4):223-30.
17. Bower P, Macdonald W, Harkness E, Gask L, Kendrick T, Valderas JM, et al. Multimorbidity, service organization and clinical decision making in primary care: a qualitative study. *Fam Pract*. 2011;28(5):579-87.

18. Smith SM, O'Kelly S, O'Dowd T. GPs' and pharmacists' experiences of managing multimorbidity: a 'Pandora's box'. *Br J Gen Pract.* 2010;60(576):285-94.
19. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition--multimorbidity. *Jama.* 2012;307(23):2493-4.
20. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, et al. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J.* 2003;146(2):250-7.
21. Löffler C, Kaduszkiewicz H, Stolzenbach CO, Streich W, Fuchs A, van den Bussche H, et al. Coping with multimorbidity in old age--a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2012;13:45.
22. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med.* 2012;10(2):142-51.
23. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. *The American Journal of Emergency Medicine.* 1996;14(5):447-50.
24. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054.
25. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009;119(14):1873-82.
26. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2012;125:1424-31.
27. Thaller TR, Wang LP. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Am Fam Physician.* 1999;60(4):1143-52, 54.
28. Satsivam P, Reeves F, Lin M, Daruwalla J, Casan J, Lim C, et al. The effect of oral anticoagulation on the prevalence and management of haematuria in a contemporary Australian patient cohort. *BJU Int.* 2012;110 Suppl 4:80-4.
29. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* United States: Oxford University Press; 2009.
30. Stierle U, Hartmann F. *Klinikleitfaden Kardiologie.* 4. Auflage ed. München: Elsevier GmbH; 2008.
31. Hung YM, Lin SL, Hung SY, Huang WC, Wang PY. Preventing radiocontrast-induced nephropathy in chronic kidney disease patients undergoing coronary angiography. *World J Cardiol.* 2012;4(5):157-72.
32. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393-9.
33. Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20 Suppl 1:i18-22.
34. Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC. *Nephrologie Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren.* Stuttgart Germany: Georg Thieme Verlag; 2008.

35. Gutermann IK, Niggemeier V, Zimmerli LU, Holzer BM, Battegay E, Scharl M. Gastrointestinal bleeding and anticoagulant or antiplatelet drugs: systematic search for clinical practice guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(1):e377.

11. Lebenslauf

Name, Vorname: Reiser, Katja

Geschlecht: weiblich

Geburtsdatum: 3.5.1989

Heimatort und Kanton Fischenthal, Zürich

Ausbildung: 1996- 2002, Primarschulhaus Walenbach, Wetzikon
2002-2008, Kantonsschule Zürcher Oberland, Wetzikon
Matura 2008
2009-2015, Universität Zürich, medizinische Fakultät

12. Erklärung

Originalarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

Master Humanmedizin

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

Wie Multimorbidität Dilemmasituationen verursacht

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Originalarbeit handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen, sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum:

Name: Reiser

Vorname: Katja

Unterschrift:.....